Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über den Einfluß anaboler Hormone auf Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Peter Becker

aus Sachsenhausen/Waldeck

Marburg 1970

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0064

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über den Einfluß anaboler Hormone auf Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Peter Becker

aus Sachsenhausen/Waldeck

Marburg 1970

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 17.11.7o

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.rer.nat. P. Ihm
Referent: Prof.Dr.med. O.Braun-Falco
Correferent: Prof.Dr.med. H.C.Friederich

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsübersicht

Seite

I. Einleitung und Fragestellung 1

II. Methodik 3

1.) Tiermaterial 3
2.) Primobolan-Behandlung 3
3.) Gewinnung des Epidermisextraktes 3
4.) Enzymaktivitätsbestimmungen 4

a) Allgemeines 4
b) Testzusammensetzung 5
c) Enzymaktivitätseinheit, Bezugsgröße 6
d) Statistik 6
e) Abkürzungen 6

5.) Histologische Untersuchungen und Bestimmung des Akanthosefaktors 8

III. Ergebnisse 9

1.) Enzymaktivitätsveränderungen nach intramuskulärer Injektion von Primobolan 9

a) Glykolytische Enzyme 9
b) Enzyme des Pentosephosphat-Zyklus 9
c) Enzyme des Zitronensäure-Zyklus 10
d) Enzyme des Aminosäurestoffwechsels 10

2.) Enzymaktivitätsveränderungen nach perkutaner Behandlung mit Primobolan 11

a) Glykolyse 11
b) Pentosephosphat-Zyklus 11
c) Zitronensäure-Zyklus..... 11
d) Aminosäurestoffwechsel 11

Seit

3.) Veränderungen des Akanthosefaktors und des histologischen Bildes 12

a) Veränderungen nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung 12

b) Veränderungen nach lokaler Primobolan-Behandlung 12

IV. Diskussion 14

A) Diskussion der eigenen Ergebnisse 14

1.) Allgemeines 14

2.) Enzymaktivitätsveränderungen nach intramuskulärer Injektion von Primobolan 16

a) Glykolytische Enzyme 16

b) Enzyme des Pentosephosphat-Zyklus 17

c) Enzyme des Zitronensäure-Zyklus 18

d) Enzyme des Aminosäurestoffwechsels 19

3.) Enzymaktivitätsveränderungen nach perkutaner Behandlung mit Primobolan 20

4.) Akanthosefaktor und Histologie 24

a) Intramuskuläre Primobolan-Behandlung .. 24

b) Lokale Primobolan-Behandlung 24

B) Bekannte Wirkungen von Primobolan und anabolen Steroiden 26

C) Wirkungen von Sexualhormonen auf das Hautorgan 33

D) Metabolismus und Wirkungsweise anaboler Steroide 38

E) Vergleichende Betrachtung der Wirkungen von anabolen Hormonen 44

V. Zusammenfassung 48

VI. Literaturverzeichnis 50

VII. Tabellen und Abbildungen 77

I. Einleitung und Problemstellung

Es ist seit langem bekannt, daß durch die Wirkung des männlichen Geschlechtshormons Testosteron, welches in den Leydigschen Zwischenzellen des Hodens gebildet wird, der männliche Geschlechts- und Erscheinungstyp entscheidend geprägt wird. Man weiß ebenfalls, daß durch Testosteron Veränderungen an der Haut hervorgerufen werden, die bei Testosteronmangel (z.B. Kastration) unterbleiben.

Fällt die Androgenbildung des männlichen Individuums präpuberal aus, so treten die sog. sekundären Geschlechtsmerkmale nicht auf. Insbesondere unterbleiben der Bartwuchs, die Behaarung der Schamgegend, der Achselhöhlen und der Streckseiten der Extremitäten. Die Haut ist allgemein schlecht durchblutet und pigmentarm. Besonders auffällig ist der Pigmentmangel an der in der Regel stark pigmentierten Haut des Skrotum, des Anus und der Brustwarzen. Die Gesichtshaut erscheint vorzeitig gealtert. Die beim normal Heranwachsenden häufige Akne iuvenilis tritt nicht in Erscheinung. Bei postpuberalem Ausfall der Testosteronbildung wird die Haut ebenfalls pigmentärmer und schlechter durchblutet. Die Gesichtshaut zeigt vorzeitige Alterserscheinungen, die Barthaare wachsen langsamer (123).

Obwohl diese durch Testosteronmangel verursachten Hautveränderungen bekannt und bei Testosteronzufuhr weitgehend reversibel sind, ist der endgültige Ansatzpunkt der Hormonwirkung am Hautorgan noch ungeklärt.

Nach neueren Untersuchungen von DOHR (20) erzeugt Testosteron ausgeprägte Veränderungen im Enzymaktivitätsmuster des energieliefernden Stoffwechsels der Epidermis

von Meerschweinchen. Man darf also vermuten, daß Testosteron in den Stoffwechsel der Epidermiszellen eingreift und primär oder sekundär Aktivitätsveränderungen bestimmter Enzyme hervorrufen kann.

Da die männlichen Sexualhormone sowohl eine geschlechtsspezifische als auch eine eiweißanabole Wirkung entfalten, stellt sich die Frage, welche dieser Eigenschaften die oben erwähnten Enzymaktivitätsveränderungen in der Epidermis verursacht haben könnte. Es ist in letzter Zeit gelungen, durch chemische Veränderungen des Steroidmoleküls des Testosteron Substanzen zu erzeugen, die eine weitaus schwächere androgene Wirkung als Testosteron, aber eine ebenso starke oder sogar größere anabole Wirkung auf den Organismus ausüben. So haben SUCHOWSKY und JUNKMANN (101) 1961 bei der Prüfung von Methenolonazetat bzw. Methenolonönanthat, einem Präparat, das unter dem Namen Primobolan® bzw. Primobolan®-Depot im Handel ist, festgestellt, daß diese Substanz zehnmal schwächer androgen aber fünfmal stärker anabol als Testosteronpropionat wirkt.

Diese Verbindung ist also gut geeignet, die Stoffwechselveränderungen bei überwiegend anaboler Hormonwirkung zu überprüfen. Um die oben gestellte Frage zu beantworten, ist also zu untersuchen, ob mit Primobolan gleiche oder ähnliche Veränderungen im Enzymaktivitätsmuster des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis hervorgerufen werden können, wie dies mit Testosteronpropionat der Fall war. Die Beantwortung dieser Frage ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

II. Methodik

1.) Tiermaterial:

Es wurden reinrassige männliche Meerschweinchen (Stamm Pirbright-White,Brünger), Gewicht 300 - 400 g, verwendet. Die Tiere erhielten Altromin MS (Pellet) und Wasser ad libitum. Die Haltung erfolgte bei 18 - 20 Grad C^{o} in Zweiergruppen.

2.) Primobolan - Behandlung:

Die Tiere wurden in zwei Kollektive geteilt. Eine Gruppe erhielt täglich 20 mg Primobolan in Sesamoel in die linke, bei Tieren, die über 8 Tage gespritzt wurden, auch in die rechte Oberschenkelmuskulatur injiziert. Je drei Meerschweinchen wurden am 1., 2., 4., 6., 8., 10. und 15. Tag durch Nackenschlag und Entbluten getötet und die Epidermis untersucht. Die Tiere der zweiten Gruppe bekamen vor der Behandlung die Haare der rechten und linken Flanke auf einem Gebiet von ca. 15 cm^2 abrasiert. In diesen Bezirken wurde täglich rechts 20 mg Primobolan in 1 ml öliger Lösung von dem durch einen Fingerling geschützten Finger lokal aufgetragen. Linksseitig kam als Vergleich 1 ml Sesamöl, das Lösungsmittel von Primobolan, zur Anwendung. Von diesen Tieren wurden ebenfalls je drei am 6., 8. und 15. Tag getötet und die Epidermis untersucht.

3.) Gewinnung des Epidermisextraktes:

Es wurde ein ca. 15 cm^2 großes Hautstück aus der rechten bzw. bei der zweiten Gruppe aus beiden Flanken entnommen. Nach mechanischem Epilieren und Abtrennen der subkutanen Fettschicht wurden Epidermis und Korium

nach van SCOTT (88) getrennt. Die Methodik der weiteren Untersuchung wurde von RASSNER (76) übernommen. Die Epidermis wurde im Verhältnis 1:20 mit Phosphatpuffer ($Na_2 HPO_4$, $KH_2 PO_4$ 100 mM; EDTA 2 mM; pH 7,3) versetzt, mit einem Messerhomogenisator (Ultra-Turax, Fa. Janke & Kunkel, Freiburg i.Br.) 2 x 30 Sekunden mit einer Minute Vorkühlung bzw. Kühlpause in einer Eis-Viehsalz-Kältemischung homogenisiert. Dieses Homogenat wurde 30 Minuten im Eisbad mit einem Magnetrührer gerührt und danach bei 30000 U/min (=85000 g) 15 min. zentrifugiert (präparative Ultrazentrifuge Spingo-$\mathcal{L}$ -50 Fa. Beckman).

Die Enzymbestimmungen erfolgten mit Ausnahme der Succinat-Dehydrogenase (SUDH) im Überstand. Zur Bestimmung des strukturgebundenen Enzyms SUDH wurde das Sediment im Verhältnis 1:10 in Phosphatpuffer mit dem Messerhomogenisator erneut nach 15 Sekunden Vorkühlung rehomogenisiert.

4.) Enzymaktivitätsbestimmungen:

a) Allgemeines:

Die Aktivitätsbestimmungen der Enzyme erfolgten im optischen Test nach WARBURG durch Messung der Lichtabsorption der Pyridinnukleotide NADH und NADPH bei 366 mμ. Zur Bestimmung der SUDH-Aktivität wurde die Reduktion von Cytochrom - C bei 540 mμ verfolgt. (Photometer-Eppendorf mit automatischer Registrierung) Die Wasserstoffionenkonzentration der Testmischung betrug pH 7,6, die Temperatur 25° C°. Die Lösungskonzentrationen der verwendeten Substrate wurden enzymatisch bestimmt und kontrolliert.

Die optimale, an die Verhältnisse der Meerschweinchenhaut angepaßte Konzentration von Substraten, anderen Reaktionspartnern und Aktivatoren wurde von

RASSNER (76) übernommen. Die Molarität der im Testvolumen enthaltenen Substanzen ist in den folgenden Testvorschriften angegeben. Das Testvolumen (Testmischung mit Extrakt) betrug einheitlich 1 ml. Die Reaktion wurde entweder durch Zugabe von Substrat oder von Extrakt ausgelöst.

b) Testzusammensetzung:

1.) Glukose - 6 - Phosphat - Dehydrogenase (G-6-PDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADP 0,3 mM, G-6-P 2 mM

2.) Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT):
KH_2 PO_4/K_2HPO_4 100 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM, α-Ketoglutarat 16 mM, Aspartat 100 mM, MDH 1,4 U

3.) Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT):
KH_2 PO_4/K_2 HPO_4 100 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM, α-Ketoglutarat 20 mM, L-Alanin 80 mM, LDH 1,8 U

4.) Glyceraldehyd - 3 - Phosphat - Dehydrogenase (GAPDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, $MgSO_4$ 4 mM, NADH 0,15 mM, GSH 2,4 mM, ATP 2 mM, 3 - PGS 15 mM, PGK 3,6 U

5.) Isocitrat - Dehydrogenase (IDH, NADP - spezifisch):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, $MgSO_4$ 8 mM, NADP 0,3 mM, D - Isocitrat 3 mM

6.) Laktat - Dehydrogenase (LDH): TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM, BTS 4 mM

7.) Malat - Dehydrogenase (MDH): TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM, Oxalazetat 0,2 mM

8.) Malatenzym (ME): TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, $MgSO_4$ 8 mM, NADP 0,3 mM, L - Malat 6 mM

9.) 6 - Phosphoglukonat - Dehydrogenase (6 - PGDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, $MgSO_4$ 8 mM, NADP 0,3 mM, 6 - PGS 2 mM

10.) Pyruvat - Kinase (PK): TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, $MgSO_4$ 8 mM, KCl 75 mM, NADH 0,15 mM, ADP 2 mM, PEP 2,4 mM, LDH 1,8 U

11.) Succinat - Dehydrogenase (SUDH):
K - Na - Phosphat 100 mM, EDTA 5 mM, KCN 1 mM,
Cytochrom C 0,39 %, Succinat 50 mM

c) Enzymaktivitätseinheit, Bezugsgröße:

Als Enzymeinheit wurde die internationale Einheit (U) zugrunde gelegt (u Mol Substratumsatz / min bei 25° C). Da diese Einheit für die in der Epidermis gemessenen Enzymaktivitäten meist zu groß war, erfolgten die Angaben in mU (1 mU = 0,001 U).
Als Bezugsgröße wurde die Einheit Gramm Frischgewicht Epidermis gewählt.

d) Statistik:

Nach Berechnung der Mittelwerte wurde die Standardabweichung (s) nach folgender Formel errechnet:

$$s = \sqrt{\frac{\Sigma (x - M)^2}{N - 1}}$$

(x = Einzelwerte, M = Mittelwert, N = Anzahl der Versuche).

e) Abkürzungen:

Enzyme:

Da sich eine einheitliche Enzymnomenklatur noch nicht durchgesetzt hat, erhielten die einzelnen Enzyme zur eindeutigen Charakterisierung die Dezimalklassifikation der 'Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry' (78).

1.) G-6-PDH = Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
(1.1.1.49.)

2.) GOT = Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
(2.6.1.1.)

3.) GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase
(2.6.1.2.)

4.) GAPDH = Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
(1.2.1.12.)

5.) IDH = NADP-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase
(1.1.1.42.)

6.) LDH = Laktat-Dehydrogenase
(1.1.1.27.)

7.) MDH = Malat-Dehydrogenase
(1.1.1.37.)

8.) ME = NADP-spezifische Malatenzym
(1.1.1.40.)

9.) 6-PGDH = 6-Phosphatglukonat-Dehydrogenase
(1.1.1.44.)

10.) PK = Pyruvat-Kinase
(2.7.1.40.)

11.) SUDH = Succinat-Dehydrogenase
(1.3.99.1.)

Substrate und Coenzyme:

ADP = Adenosindiphosphat
ATP = Adenosintriphosphat
BTS = Brenztraubensäure
G-6-P = Glukose-6-Phosphat
GSH = reduziertes Glutathion
NAD = Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADP = Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat

PEP = Phosphoenolpyruvat
3-PGS = D-Glyzeraldehyd-3-Phosphat
6-PGS = 6-Phosphoglukonat

Puffersubstanzen:

TRAP = Triaethanolamin-Hydrochlorid-Puffer
EDTA = Aethylendiamintetraazetat

5.) Histologische Untersuchungen und Bestimmung des Akanthosefaktors:

Von jedem untersuchten Hautstück wurden histologische Schnitte angefertigt (Formalinfixierung, H.E. - Färbung). Zur Bestimmung des Akanthosefaktors wurden bei den histologischen Präparaten der Abstand vom Fußpunkt der Basalschicht bis zum Beginn des Stratum corneum bestimmt. Die Messung erfolgte mit einem Zeiss-Okularmikrometer in relativen Mikrometereinheiten.

Der Quotient Breite (veränderte Epidermis):
Breite (normale Epidermis) stellt den Akanthosefaktor dar. In jeder Versuchsgruppe wurden 100 Messungen durchgeführt.

III. Ergebnisse

1.) Enzymaktivitätsveränderungen nach intramuskulärer Injektion von Primobolan.

a) Glykolytische Enzyme: GAPDH, PK, LDH, ME.

Aus der Reihe der glykolytischen Enzyme wurden GAPDH, PK, LDH und ME quantitativ untersucht. Die Aktivitäten von GAPDH und PK stiegen am 2. Testtag leicht an, sanken am 4. Tag ab, um zwischen dem 6. und 8. Tag ein Maximum zu erreichen, welches bei GAPDH um ca. 30 %, bei PK um 10 % über dem Ausgangswert lag. Am 10. Testtag aber kam es erneut zu einem Abfall unter den Ausgangswert. Am 15. Tag stiegen die Aktivitäten dann allerdings wieder an, bei PK um 30 %, bei GAPDH sogar um fast 50 %.

Die LDH zeigte am 4. Testtag keinen Abfall sondern nur ein Stagnieren der am 2. erreichten Enzymaktivitätshöhe. Am 6. und 8. Tag wurde der Maximalwert erreicht, der um ca. 35 % über dem Ausgangswert lag.

Nach starkem Abfall bis auf den Ausgangswert (10. Tag) erfolgte am 15. Testtag ein erneuter Anstieg.

Das Malatenzym stieg bis zum 8. Tag stark und kontinuierlich an, und zeigte nach vorübergehendem Aktivitätsabfall (10. Tag) dann am 15. Tag eine so ausgeprägte Steigerung, daß die gemessene Aktivität ca. 300 % des Ausgangswertes erreichte (s.Tab. 1 und Abb. 1).

b) Enzyme des Pentosephosphat-Zyklus: G-6-PDH, 6-PGDH.

Die G-6-PDH-Aktivität zeigte am 6. und 8. Tag eine deutliche Steigerung, erreichte an diesen Tagen 240 %

des Ausgangswertes und stieg nach leichtem Rückgang (10. Tag) am 15. Tag der Behandlung auf 350 % der Ausgangsaktivität an.

Die 6-PGDH-Aktivität nahm bis zum 6. und 8. Tag um 70 bis 80 % zu und erreichte nach vorrübergehendem Abfall (10. Tag) am 15. Tag ca. 200 % des Ausgangswertes (s.Tab. 2 und Abb. 2).

c) Enzyme des Zitronensäure-Zyklus: MDH, IDH, SUDH.

Am 2. Testtag erfolgte eine leichte Aktivitätszunahme der MDH, am 4. Testtag fiel der Wert wieder ab, um am 6. und 8. Tag ca. 175 % des Ausgangswertes zu erreichen. Nach starkem Abfall am 10. Testtag war die Aktivität am 15. Tag wieder auf einer Höhe von 175 % angelangt. IDH zeigte entsprechende Aktivitätsveränderungen. Ihre höchsten Werte am 6., 8. und 15. Tag betrugen 230 bis 270 % des Normalwertes. SUDH dagegen verlor am 2. und 4. Tag an Aktivität. Der 6. und 8. Tag brachte nur einen geringen Aktivitätsanstieg. Am 10. Tag wurde dann ein ausgeprägter Abfall festgestellt, der die Enzymaktivität weit unter den Ausgangswert absinken ließ. Der am 15. Tag sichtbare Anstieg war relativ steil und erreichte 140 % des Normalwertes (s.Tab. 3 und Abb. 3).

d) Enzyme des Aminosäurestoffwechsels: GOT, GPT.

Die Transaminasen GOT und GPT der Meerschweinchenepidermis zeigten unter der Behandlung der Tiere mit anabolem Hormon nur relativ geringe Aktivitätsveränderungen.
Die Aktivität der GPT lag am 2. und 3. Testtag noch unter dem Normalwert, erst am 6. Tag war ein Anstieg auf 125 % feststellbar. Die Aktivitätshöhe am 10. Tag

entsprach dem Ausgangswert. Am 15. Testtag wurde ein Maximalwert von 150 % der Ausgangsaktivität gemessen. GOT blieb am 2. und 4. Tag wenig über der Normalhöhe und stieg am 6. Tag auf 150 % des Ausgangswertes an. Der 10. Testtag zeigte einen Abfall auf den Normalwert, der auch am 15. Tag nicht wesentlich überschritten wurde (s.Tab. 4 und Abb. 2).

2.) Enzymaktivitätsveränderungen nach perkutaner Behandlung mit Primobolan.

a) Glykolyse: GAPDH, PK, LDH, ME.

Die GAPDH-, PK-, LDH- und ME-Aktivitäten blieben nach rascher Zunahme am 6., 8. und 15. Testtag auf einem konstant hohen Wert (s.Tab. 5, 6 und Abb. 4).

b) Pentosephosphat-Zyklus: G-6-PDH, 6-PGDH.

G-6-PDH und 6-PGDH stiegen ebenfalls steil an und blieben vom 6. Tag an konstant hoch (s.Tab. 7, 8 und Abb. 4).

c) Zitronensäure-Zyklus: IDH, MDH, SUDH.

IDH zeigte am 6. Behandlungstag eine leichte Zunahme der Aktivität. Am 8. und 15. Tag erfolgte ein ausgeprägter Aktivitätsanstieg. MDH ließ durchgehend einen sehr steilen Anstieg der Aktivität erkennen. Die SUDH-Aktivität lag an allen Testtagen unter dem Normalwert (s.Tab. 9 und 10, und Abb. 4).

d) Aminosäurestoffwechsel: GOT, GPT.

GOT und GPT blieben ebenfalls nach schneller Aktivitätszunahme am 6., 8. und 15. Testtag auf einem hohen

Aktivitätsniveau (s.Tab. 11, 12 und Abb. 4).

Die Enzymaktivitäten in der Epidermis der vergleichsweise nur mit Sesamoel behandelten Meerschweinchen zeigten überraschenderweise eine ähnliche Veränderung wie nach perkutaner Primobolan-Einwirkung. Alle untersuchten Enzyme mit Ausnahme der SUDH ließen einen steilen Aktivitätsanstieg erkennen und erreichten dabei Werte, die sogar um 10 - 20 % höher als in der mit Primobolan behandelten Epidermis lagen. Die Aktivität der SUDH dagegen lag auch hier stets unter ihrem Normalwert (S.Tab. 6, 8, 10, 12 und Abb. 4).

3.) Veränderungen des Akanthosefaktors und des histologischen Bildes.

a) Veränderungen nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

Im Verlauf der intramuskulären Behandlung der Meerschweinchen konnte eine Zunahme der Epidermisdicke festgestellt werden. Der Akanthosefaktor stieg von 0,9 (1. Behandlungstag) geradlinig bis auf 1,6 am 8. Tag an. Am 10. und 15. Testtag betrug er 1,3. Die Epidermiszellen und das Korium zeigten keine auffälligen Veränderungen (s.Abb. 7 - 13).

b) Veränderungen nach lokaler Primobolan-Behandlung.

Die lokal behandelte Epidermis zeigte eine hochgradige Verdickung. Der Akanthosefaktor, der mit Primobolan behandelten Seite betrug maximal 4,1 (8. Tag). Am 6. und 15. Tag 3,8 bzw. 3,6. An der nur mit Sesamoel eingeriebenen Vergleichsepidermis wurden noch höhere Werte gemessen. Hier betrug der Akanthosefaktor am 6. und 8. Tag 4,3, am 15. Tag 3,9.

In der lokal behandelten Epidermis waren nicht nur die Anzahl der Zellagen stark vermehrt, auch die Zellen selbst hatten an Größe zugenommen (s.Abb. 14 - 16a).

IV. Diskussion

A) Diskussion der eigenen Ergebnisse.

1.) Allgemeines:

Bei der Bestimmung von Enzymaktivitäten im wässrigen Gewebeextrakt muß mit der Möglichkeit von Fehlerquellen gerechnet werden. Zunächst ist zu erwähnen, daß durch eine unvollständige Extraktion der Enzymaktivitäten möglicherweise zu niedrige Werte gemessen werden. Weiterhin weist SCHMIDT (85) daraufhin, daß durch die Einwirkung des verwendeten Homogenisators Enzyme (z.B. GAPDH) in ihrer Aktivität verändert werden können (85). Schließlich ist zu sagen, daß die gemessene Enzymaktivität in erheblichem Maße von Substratkonzentrationen, Aktivatoren, verwendetem Puffer, Temperaturwert und Wasserstoffionenkonzentration abhängig ist (8, 76, 85).

Aus diesem Grunde ist es unerläßlich, Enzymaktivitäten unter standardisierten Bedingungen zu untersuchen und zu erfassen. In Anlehnung an die Angaben von BÜCHER, LUH und PETTE (13) wurde von RASSNER (76) für die Epidermis eine Untersuchungsmethodik entwickelt, die einerseits die praktisch vollständige Extraktion der zu messenden Enzymaktivitäten gestattet, andererseits durch Anwendung optimaler Konzentrationen von Substraten, anderen Reaktionspartnern und Aktivatoren bei konstanter Temperatur und Wasserstoffionenkonzentration vergleichbare Bedingungen schafft. Mit dieser Methodik konnte gezeigt werden, daß die normale tierische und menschliche Epidermis in dem untersuchten Stoffwechselbereich über ein gut geordnetes und reproduzierbares Enzymaktivitätsmuster verfügt. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den an zahlreichen anderen Organen erhobenen Befunden (72). Es wird damit immer wahr-

scheinlicher, daß die in einem Gewebe vorliegenden Enzymaktivitäten nicht einfach im Überschuß vorhanden sind, wie dies früher diskutiert wurde (56). Hiergegen spricht nicht nur das Auftreten von Enzymaktivitäten in geordneten Aktivitätsmustern, sondern auch der Nachweis weiterer Ordnungsprinzipien (PETTE, 72). Es liegt damit nahe, die Enzymaktivitätsmuster als ein Organisationsprinzip des Zellstoffwechsels aufzufassen (72).

Änderungen im Aktivitätsmuster können damit Indiz einer Änderung des Zellstoffwechsels sein. Unter diesen Gesichtspunkten wurden in der vorliegenden Arbeit Aktivitätsbestimmungen verschiedener Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels der Epidermis (Meerschweinchen) während einer Behandlung mit Primobolan durchgeführt und mit den entsprechenden Werten der Epidermis von mit Testosteron behandelten Tieren und von Normaltieren verglichen. Abb. 5 zeigt vereinfacht ein Schema der untersuchten Stoffwechselbereiche.

Die Wahl der Bestimmung von Enzymaktivitäten als Parameter der Stoffwechselwirkung von Hormonen (hier Primobolan) lag nahe, da nach dem heutigen Stand der Forschung als gesichert angenommen werden kann, daß Hormone in die Regulation der zellulären Enzymaktivität eingreifen (1,5,10, 17,19,42, 46,48,89,107).
Zahlreiche Autoren nehmen an, daß zumindest in vielen Fällen der Mechanismus der Enzyminduktion durch Steigerung der Neubildungsrate von Enzymprotein zugrunde liegt (19, 42, 46, 48, 107).
Auf diesen Wirkungsmechanismus wird noch in der weiteren Diskussion eingegangen.
Wenn der Einfluß von Primobolan auf Enzymaktivitäten der Epidermis geprüft werden soll, so muß zumindest

gesichert sein, daß die Epidermis über eigene Enzymaktivitäten verfügt.
Noch vor einigen Jahren war es umstritten, ob die Haut eigene Enzyme besitzt, bis WEBER (112,113,114) 1958 und 1959 feststellte, daß die Enzyme GOT und GPT in den Epidermiszellen normaler Haut selbständig synthetisiert werden, und daß diese Enzyme nicht etwa aus dem Blutstrom stammen.
In weiteren Untersuchungen konnte dann mit histochemischer und biochemischer Methodik (76, 76a, 76b) gezeigt werden, daß die Epidermis über das vollständige System der glykolytischen Enzyme verfügt und auch Enzyme des Pentosephosphat-Zyklus, des Zitronensäure-Zyklus und der Atmungskette in der Epidermis vorhanden sind. An dem Ablauf dieser Stoffwechselprozesse und dem Vorhandensein der entsprechenden Enzymsysteme in der Epidermis dürfte damit kein Zweifel bestehen.

2.) Enzymaktivitätsveränderungen nach intramuskulärer Injektion von Primobolan.

a) Glykolytische Enzyme:

In der vorliegenden Arbeit wurden aus der Reihe der glykolytischen Enzyme GAPDH, PK, LDH und ME quantitativ untersucht (s.o.).
GAPDH katalysiert die Reaktionen Glyceraldehyd-3-phosphat $\rightleftharpoons$ 1,3-Diphosphoglycerat.
PK ist für die nur über Seitenwege reversible Reaktion Phosphenolpyruvat $\longrightarrow$ Pyruvat verantwortlich.
LDH schließlich leitet den Weg der Glykolyse in Richtung Milchsäurebildung.

Die höchsten Aktivitäten der untersuchten glykolytischen Enzyme zeigten LDH, GAPDH und PK, die weitaus

niedrigste Aktivität war dem ME zuzuordnen. Sie lag um ca. 2 Zehnerpotenzen unter den Aktivitätswerten der erstgenannten Enzyme.
Die Enzyme GAPDH und PK ließen im Verlauf der Primobolanbehandlung nur relativ geringe und uncharakteristische Aktivitätsveränderungen erkennen, während LDH besonders am 6. und 8. Testtag einen stärkeren Aktivitätsanstieg zeigte. Demgegenüber fand sich eine deutliche Aktivitätszunahme von ME. Bei den Aktivitätsschwankungen der erstgenannten drei Enzyme könnte es sich um methodisch bedingte Veränderungen handeln, obwohl auffällig ist, daß diese bei allen genannten Enzymen einen gleichsinnigen Verlauf erkennen lassen. Der auffällig starke Anstieg des ME kann aber nicht allein auf diese Weise erklärt werden. Da das ME sowohl den energetisch ungünstigen Schritt Pyruvat ⟶ Phosphenolpyruvat umgehen hilft, durch die Bildung von Malat in Beziehung zum Zitronensäure-Zyklus steht, und schließlich NADP-gebundenen Wasserstoff für reduktive Biosynthesen bereitstellt, ist die funktionelle Bedeutung dieses Aktivitätsanstiegs zunächst noch nicht sicher einzuordnen.

b) Enzyme des Pentosephosphat-Zyklus:

Die Enzyme G-6-PDH und 6-PGDH stehen am Anfang des Pentosephosphat-Zyklus. Es konnte gezeigt werden, daß in normaler Haut eine relativ hohe Aktivität dieser Enzyme vorhanden ist (76a, 81). Deshalb wurde vermutet, daß die Epidermis im starken Maße NADPH für reduktive Biosynthesen benötigt (76a).
RUDOLPH und KLEIN (81) wiesen auch auf die Notwendigkeit des Pentosephosphat-Zyklus für die Nukleinsäuresynthese durch Bereitstellung von Ribose hin.

TEPPERMANN und TEPPERMANN (102) berichteten, daß diese Enzyme des Pentosephosphat-Zyklus im Gegensatz zu solchen der Glykolyse auf Stoffwechselveränderungen oder Hormoneinwirkungen leicht mit Aktivitätsveränderungen reagieren können.
Von besonderem Interesse erscheint der Hinweis von HOLLMANN (40), daß Testosteron die Dehydrierung des Glukose-6-phosphat steigert.
Die vorliegenden eigenen Ergebnisse lassen erkennen, daß die Aktivität des Enzyms G-6-PDH unter Primobolan eine besonders deutliche Steigerung erfährt. Dieser Befund erlaubt mit ziemlicher Sicherheit die Schlußfolgerung, daß die enzymatische Kapazität des Pentosephosphat-Zyklus der Epidermiszellen durch Zufuhr von Primobolan erhöht wird.

c) Enzyme des Zitronensäure-Zyklus:

Der Zitronensäure-Zyklus besitzt in der normalen Epidermis wahrscheinlich nur eine relativ geringe Kapazität (76a,76b). Die Beurteilung ist auch dadurch erschwert, daß einige seiner Enzyme wie z.B. MDH und NADP-spez. IDH neben ihrer dem Zitronensäure-Zyklus zuzurechnenden mitochondrialen Komponente noch ein extra-mitochondriales Isoenzym besitzen und die Aktivitätsbestimmung im Gesamtextrakt infolgedessen beide Komponenten erfaßt. Die ausschließlich mitochondrial lokalisierte und damit für den Zitronensäure-Zyklus repräsentative NAD-spez.-IDH konnte von RASSNER und BRAUN-FALCO (76b) nur in äußerst geringer Aktivität in der Meerschweinchenepidermis nachgewiesen werden. Das gilt ebenfalls für die strukturgebundene und damit im Sediment zu bestimmende SUDH.

MDH wies von allen hier erfaßten Enzymen die höchste Aktivität auf. Die Aktivität von IDH bewegte sich in einem mittleren Bereich, während SUDH die weitaus niedrigste Aktivität aller untersuchten Enzyme zeigte. Im Verlauf der Primobolaneinwirkung wurde bei den Enzymen MDH und IDH (NADP-spezifisch) eine ausgeprägte Steigerung der Aktivität deutlich. SUDH dagegen erfuhr während der Untersuchung eine wesentliche Aktivitätsverminderung.
Infolge der "Zweiörtigkeit" der Enzyme MDH und IDH (NADP-spez.) kann aus dem Aktivitätsanstieg nicht mit Sicherheit gefolgert werden, daß Primobolan auf den Ablauf des Zitronensäure-Zyklus der Epidermis eine stimulierende Wirkung ausübt. Aus dem Verhalten der rein mitochondralen SUDH-Aktivität kann sogar der gegenteilige Schluß gezogen werden. Damit kann über die Wirkung von Primobolan auf die enzymatische Kapazität des Zitronensäure-Zyklus noch nichts Endgültiges ausgesagt werden.

d) Enzyme des Aminosäurestoffwechsels:

Außer den bisher genannten Enzymen wurden noch die transaminierenden Enzyme GOT und GPT erfaßt. Sie katalysieren Verbindungsreaktionen zwischen Zitronensäure-Zyklus bzw. Glykolyse und Aminosäuremetabolismus. Die Aktivität von GPT in der Meerschweinchenepidermis besitzt einen im Vergleich mit anderen Organen hohen Wert (76a). Dies gilt auch für das im Stoffwechsel vorangehende Enzym der Glykolyse PK. Es wurde deshalb hier eine für die Epidermis wichtige Anschlußstelle des Aminosäurestoffwechsels vermutet (76a).

Die durchgeführte Primobolanbehandlung beeinflußte die Aktivität der GOT nur in verhältnismäßig geringem Aus-

maß. Demgegenüber nimmt die Aktivität der GPT deutlich zu, besonders nach längerer Behandlung (15. Testtag).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß im Verlauf der Primobolanbehandlung mit Ausnahme von SUDH alle untersuchten Enzyme einen gewissen Aktivitätsanstieg zeigten. Besonders deutlich kam dies bei den NADP-spezifischen Enzymen (G-6-PDH, 6-PGDH, ME, IDH) zum Ausdruck. Ähnliche Veränderungen im Enzymmuster der Meerschweinchenepidermis konnte DOHR (20) nach Testosteron-Behandlung der Tiere feststellen. Es stellt sich die Frage, ob man die vermehrte Erzeugung von NADP-gebundenem Wasserstoff, der besonders für reduktive Biosynthesen benötigt wird, als eine spezifische Hormonwirkung auffassen darf.

3.) Enzymaktivitätsveränderungen nach perkutaner Behandlung mit Primobolan.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die lokale Wirkung von Primobolan auf die Meerschweinchenepidermis untersucht. Nach der Rasur eines umschriebenen Hautbezirkes wurde die Lösung von Primobolan in Sesamoel täglich in die Haut einmassiert. Hierbei ist es wichtig zu wissen, daß ein mechanischer Reiz zu Veränderungen der Epidermis führen kann (28,33). Außerdem beschreibt BUTCHER (16), daß auf die Haut aufgebrachte Oele eine Epidermisverbreiterung (Akanthose) mit zahlreichen Mitosen auslösen können. In akanthotischen Epithelzapfen ist aber eine erhöhte Aktivität von Dehydrogenasen und anderen Enzymen nachweisbar (35, S.266). Aus diesen Gründen wurde zum Vergleich ein Epidermisbezirk der kontralateralen Seite des Tieres mituntersucht, der allein mit dem Lösungsmittel (Sesamoel) in

sonst gleicher Weise behandelt worden war.
Weiterhin ist zu beachten, daß ZONDEK (125) schon 1929 die Resorbierbarkeit der Sexualhormone durch die Haut nachweisen konnte. Die durch diese Hormone ausgelösten Reaktionen sollen bei perkutaner Anwendung qualitativ gleicher Art sein wie bei enteraler bzw. parenteraler Zufuhr. Das Hormon kann sowohl transepidermal als auch transfollikulär in den Kapillarkreislauf bzw. die Lymphbahnen aufgenommen werden (123, S.18). Damit wird deutlich, daß ein Hormon bei lokaler Anwendung keineswegs eine nur lokale Wirkung erzielt, sondern auch Wirkungen an nicht behandelten Hautbezirken möglich sind.
Es wurden bei örtlicher Hormonapplikation die Aktivitäten der gleichen Enzyme wie bei parenteraler Verabfolgung untersucht. Alle Enzyme ließen am 6., 8. und 15. Behandlungstag stark erhöhte, zum Teil extrem hohe Aktivitäten erkennen, die oft den Ausgangswert um mehr als 100 % übertrafen. Bei sieben der elf untersuchten Enzyme (GAPDH, PK, LDH, MDH, ME, GOT, GPT) wurden weit höhere Aktivitäten gefunden als sie durch die intramuskuläre Injektion von Primobolan erzielt werden konnten.
Die Vergleichsuntersuchungen der nur mit Sesamoel behandelten Haut brachten insofern eine Überraschung, als sich zeigte, daß die Enzymaktivitätsveränderungen sowohl in der mit Primobolan (in Sesamoel) als auch in der mit reinem Sesamoel behandelten Epidermis annähernd parallel verliefen, wobei die Aktivitäten nach alleiniger Sesamoelbehandlung höher lagen als nach der Anwendung von Primobolan in Sesamoel.
Betrachtet man zunächst die epidermalen Enzymaktivitäten des nur mit Sesamoel behandelten Hautareals, so muß damit gerechnet werden, daß hier ein Summationseffekt

von akanthogener Wirkung des Reibens, des Sesamoels und möglicherweise auch des von der kontralateralen Seite resorbierten Primobolans vorliegt. Damit wird zunächst verständlich, daß die gemessenen Enzymaktivitäten vergleichsweise höher lagen als bei alleiniger Primobolan-Behandlung durch intramuskuläre Injektion.
Merkwürdig erscheint aber, daß die gemessenen Enzymaktivitäten der kontralateralen Seite niedrigere Werte zeigten, obwohl hier zusätzlich zu den genannten Einwirkungen (Reiben,Sesamoel) noch Primobolan im Spiel war. Diese Beobachtung erinnert jedoch an Befunde von SCHAAF und GROSS (83), die feststellen konnten, daß die Wirkung eines anderen Steroids (Pregnenolon) auf die Epidermis konzentrationsabhängig ist. Bei einer Dosierung von 0,25 % in Salbengrundlage wurde eine deutliche Epidermisproliferation ausgelöst, bei einer Erhöhung der Dosis waren die beobachteten Wirkungen wieder rückläufig, so daß für diese Substanz ein konzentrationsabhängiges Wirkungsoptimum angenommen werden muß. In ähnlicher Weise könnte bei den hier geschilderten Untersuchungen ein Konzentrationseffekt von Primobolan bzw. der Summe der akanthogenen Faktoren zu einer Abschwächung der beobachteten Veränderungen geführt haben.
Der Akanthosefaktor der mit Primobolan behandelten Meerschweinchenepidermis betrug maximal 4,1.
Bei den nur mit Sesamoel behandelten Tieren fand sich im Vergleich dazu ein Akanthosefaktor der Epidermis von maximal 4,3.

Als konstante Folge der Primobolan-Zufuhr ist noch die ausgeprägte Gewichtszunahme der Versuchstiere zu erwähnen. Bei der intramuskulären Primobolan-Behandlung

stieg das Gewicht der Tiere steil an und erreichte nach 15 Tagen Werte, die etwa 150 % des Ausgangsgewichtes betrugen, während unbehandelte Tiere eine ca. 20 % geringere Gewichtszunahme erreichten.
Bei lokaler Anwendung erfolgte die Gewichtszunahme der Tiere anfangs langsam, setzte aber am 4. Tag stark ein. Die Endgewichtszunahme am 15. Tag lag allerdings doch unter der, die bei Tieren mit intramuskulären Injektionen erzielt wurde. Daraus kann geschlossen werden, daß der Organismus der lokal behandelten Tiere nicht im gleichen Maße wie die behandelte Hautstelle von der Hormonwirkung betroffen wurde. Da man die Auswirkungen der durch Oel und mechanischen Reiz verursachten Akanthose an beiden behandelten Hautstellen wohl gleich setzen darf, können die niedrigeren Enzymaktivitätswerte der mit Primobolan lokal behandelten Epidermis, wie bereits erwähnt, auf eine hemmende Wirkung der hohen Hormonkonzentrationen zurückgeführt werden. Wenn man bedenkt, daß bei der durchgeführten Untersuchung täglich 1 mg Primobolan pro cm^2 Epidermis aufgetragen wurde, erscheint dies als durchaus möglich. Vielleicht könnte bei Anwendung niedrigerer Hormondosen, bei denen kein Hemmeffekt mehr auftritt, ein deutlicher Unterschied der Enzymaktivitäten von behandelter Epidermis und Kontrollseite sichtbar werden und so eine Wirkung von lokal angewandtem anabolen Hormon auf epidermale Enzymaktivitäten nachzuweisen sein.

Es kann zusammenfassend gesagt werden, daß die nach perkutaner Primobolan-Behandlung in der Meerschweinchenepidermis gefundenen hohen Enzymaktivitäten nicht auf die lokale Hormoneinwirkung zurückgeführt werden können. Sie sind vielmehr weitgehend bedingt durch die unter der Einwirkung von mechanischem Reiz (Reiben) und Sesamoel aufgetretene Akanthose (Faktor = maximal (4,3).

Dagegen ließ sich feststellen, daß eine hohe Konzentration des lokal angewandten Primobolans eine gewisse Verminderung der untersuchten Enzymaktivitäten der akanthotischen Epidermis verursachte.

4.) Akanthosefaktor und Histologie.

a) Intramuskuläre Primobolanbehandlung:

Durch die einfache Methode der Messung des Akanthosefaktors im histologischen Präparat ließ sich bereits nachweisen, daß intramuskuläre Injektion von Primobolan eine Verbreiterung der Meerschweinchenepidermis verursachte, die bis 60 % betrug. Schon daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß Primobolan einen fördernden Einfluß auf Stoffwechsel und Wachstum der Epidermis ausübt. Dies wurde dann durch quantitative Untersuchung der Enzymaktivitäten in der Epidermis bestätigt.

b) Lokale Primobolanbehandlung:

Der außerordentlich starken Erhöhung des Akanthosefaktors um 300 % nach lokaler Behandlung der Epidermis entsprach eine ebenso deutliche Enzymaktivitätsvermehrung. In der mit hohen Primobolan-Dosen behandelten Epidermis lag der Akanthosefaktor entsprechend den untersuchten Enzymaktivitäten etwas unter dem Akanthosefaktor des nur mit Sesamoel behandelten Hautareals.
Ob die Verbreiterung der mit Primobolan behandelten Epidermis auf einer reinen Zellvermehrung und einer Vergrößerung der Einzelzellen beruht, kann zwar aufgrund der mikroskopischen Befunde vermutet werden, müßte aber durch eine genauere Analyse abgesichert werden.
Bei mikroskopischer Betrachtung erscheinen Kerne und Zytoplasma der einzelnen Zellen im Verlauf der Primobolan

behandlung gegenüber den Normalzellen vergrößert bzw. vermehrt. Eine nur an wenigen Epidermisstellen durchgeführte Zählung der Zellkerne pro Gesichtsfeld ergab am 8. Tag der lokalen Primobolanbehandlung eine Vermehrung der Kerne auf ca. 200 % gegenüber einer Erhöhung des Akanthosefaktors auf 400 %. Dies spräche für eine deutliche Zunahme der Zellgröße.

B) Bekannte Wirkungen von Primobolan und anabolen Steroiden.

Das männliche Sexualhormon Testosteron ist sowohl stark androgen als auch anabol wirksam. So wünschenswert häufig die anabole Eigenschaft in therapeutischer Hinsicht ist, so unerwünscht sind meist die androgenen Wirkungen. Aus diesem Grunde war und ist es auf diesem Gebiet das Ziel, Verbindungen zu schaffen, die eine weitgehend dissoziierte anabole und androgene Wirkung zeigen. Die androgene Eigenschaft soll dabei möglichst gering bleiben zu Gunsten der anabolen Komponente. Heute sind bereits eine Vielzahl solcher 'anabolen Steroide' bekannt.
SUCHWOSKY und JUNKMANN (101) fanden, wie eingangs erwähnt, bei der Testung des Primobolans eine zehnmal schwächere androgene aber fünfmal stärkere anabole Wirkung im Vergleich zu der Standardsubstanz Testosteronpropionat. Ein ähnliches Ergebnis fand WELLER (117) beim Vergleich der Wirkungen von Testosteronpropionat bzw. Primobolan bei Patienten mit Hypogonadismus.
Die anabole Wirkung kann in verschiedener Hinsicht deutlich werden. Der auffälligste Effekt zeigt sich an der Muskulatur des Körpers. Nach Kastration von männlichen Versuchstieren zeigen alle Muskeln eine deutliche Atrophie. Durch Testosterongabe werden diese Abbauvorgänge gestoppt, und das ursprüngliche Muskelgewicht vollständig wiederhergestellt.
Diese Wirkung des Testosterons wird ausschließlich seiner eiweißanabolen Eigenschaftskomponente zugesprochen. Es geht auch daraus hervor, daß bei nicht kastrierten Tieren durch anabol wirksame Hormone eine deutliche Muskel- und Gewichtszunahme erzielt werden kann. Als

Maß der anabolen Wirkung des Hormons wird die Gewichtszunahme des m.levator ani der kastrierten männlichen Ratte gewertet (65, 54 S.23). Dieser Muskel spricht besonders gut auf anabole Hormone an. Das Maß der androgenen Wirksamkeit liefert die gleichzeitige Gewichtszunahme der ventralen Prostata bzw. der Samenblasen des gleichen Tieres. Aus der relativen anabolen und androgenen Wirkung eines Hormons im Vergleich mit einem Standardhormon (Testosteronpropionat) kann dann ein Quotient gebildet werden (65). Ist dieser größer als eins, ist die anabole Wirkung stärker als die der Vergleichssubstanz. Für Primobolan beträgt dieser Quotient 50 und entspricht damit einer äußerst starken anabolen Wirkung (101).
Diese und ähnliche Erfassungsmethoden der relativen anabolen Eigenschaft eines Hormons werden allerdings von manchen Autoren angezweifelt (18, 44, 65). DIRSCHERL (18) gibt zu bedenken, daß auch für das Wachstum der Samenblase und der Prostata zweifellos ein gewisser anaboler Effekt anzunehmen ist. Auch wird auf eine Sonderstellung des m.levator ani im Muskelsystem hingewiesen und zwar in Bezug auf Gewicht, Eiweiß und Glykogengehalt nach Hormoneinwirkung (44, 105). Wie NEUMANN (65) zeigt, ist relative anabole bzw. androgene Wirkung auch stark von der Hormondosis abhängig. Bei hohen Dosen wirken alle Steroide relativ stärker androgen.
Obwohl, wie KRÜSKEMPER (54 S.30) fordert, eine exakte, bessere Standardmethodik zur Testung und zum Vergleich der anabolen Wirkung einer Substanz dringend nötig ist, kann man jedoch schon jetzt im Tierversuch wie auch im Versuch am Patienten gewisse Wirkungen anaboler Hormone eindeutig qualitativ und quantitativ nachweisen.

Ein weiterer bedeutender Effekt der eiweißanabolen Wirkung ist die hohe Stickstoffretention, die nach anaboler Hormongabe beobachtet wird (32, 54 S.30ff, 63, 66, 68, 69, 73, 111). Sie wird als Ausdruck der gesteigerten Proteinsynthese des Körpers verstanden und in der Klinik als direktes Maß der anabolen Wirkung am Patienten angesehen. Allerdings gibt es große Unterschiede in der Ansprechbarkeit der Kranken (69). NEVINNY (66) konnte ebenso wie GEYER (32) feststellen, daß die N-Bilanzprüfung nur allein die Eiweißbilanz in den Muskeln widerspiegelt, da diese die größte Zellmasse des Organismus bilden. Veränderungen des Eiweißgehaltes z.B. der Leber werden durch diese Prüfung nicht erfaßt.

Durch anabole Steroide tritt weiterhin eine Retention von Phosphor, Kalzium, Kalium, Kreatinin auf Wasser (54 S. 31, 66, 68, 69, 119). Die Proportionen der retinierten Stoffe stehen zum Stickstoff in konstanter Relation und entsprechen den Proportionen, die in normalem Muskelgewebe gefunden werden (54).

Entsprechend der starken N-Retention, die sich aus gesteigerter Proteinsynthese besonders in der Muskulatur herleitet, konnte immer eine beträchtliche Gewichtszunahme der Patienten bzw. der Versuchstiere beobachtet werden (7, 15, 26, 30, 38, 60, 75, 93, 96, 115). Allerdings ist als wesentliche Voraussetzung für das Zustandekommen anaboler Effekte, insbesondere der Gewichtszunahme, eine ausreichende eiweißhaltige Ernährung zu nennen (32, 51, 54).

Als Wirkung anaboler Steroide auf den Kohlenhydratstoffwechsel beschreibt KRÜSKEMPER (54, S.44) einen kurz nach der Injektion des Hormons erfolgenden Anstieg

des Muskelglykogens. Mit dem Beginn des Muskelwachstums und der verstärkten Eiweißsynthese fällt der Glykogengehalt aber wieder ab. Der anfängliche Anstieg wird als Bereitstellung eines Energievorrates in Form von Glykogen für die später einsetzende Proteinsynthese gedeutet.

Für den Lipoidstoffwechsel mißt KRÖSKEMPER (54, S.45) den anabolen Steroiden keine wesentliche Bedeutung bei.

Über Wirkungen, die Anabolika auf Enzymaktivitäten ausüben, liegen bisher nur wenige und meist unterschiedliche Untersuchungsergebnisse vor (54). Nach Kastration sollen die Aktivitäten einiger Enzyme, wie z.B. der Bernsteinsäure-Dehydrogenase (SUDH) und der Transaminasen (GOT, GPT) abnehmen. Durch Androgenzufuhr bzw. Zufuhr anaboler Steroide werden diese Aktivitäten wieder erhöht (54, S.47, 105). Qualitative Unterschiede der Wirkung von Androgenen und anabolen Steroiden sind nach KRÖSKEMPER nicht wahrscheinlich. Die einfachste Erklärung für die Befunde erhöhter Enzymaktivitäten besteht darin, daß sie eine Folge der vermehrten Proteinsynthese sind. VOIGT und MATZELT (105) stellten aber fest, daß es auch nach Testosteronpropionat-Injektionen Enzymveränderungen in Organen gibt, die keine Gewichts- oder Eiweißveränderungen erkennen lassen (z.B. Leber).

Nachdem im vorangehenden Abschnitt die durch anabole Hormone auslösbaren Stoffwechselveränderungen kurz dargestellt worden sind, soll jetzt eine kurze Übersicht über die Wirkungen auf Organe und Organsysteme gegeben werden.
Von mehreren Seiten sind Auswirkungen der anabolen Steroide auf das Skelettsystem beobachtet worden. KRÖSKEMPER (54, S.49ff) legt dar, daß die unter Androgen-

und Anabolikazufuhr beobachtete P- und Ca-Retention ebenfalls Ausdruck einer vermehrten Knochenmatrixbildung ist. HANSEN (37) fand eine deutlich gesteigerte Kalksalzeinlagerung in den Knochen als Ausdruck einer mineralisationsfördernden Wirkung anaboler Steroide. KOLBE (52) beobachtete ebenso wie LÜCKER (59) eine weitaus bessere und schnellere Heilung experimenteller Frakturen mit sehr guter Kallusbildung nach Primobolan-Therapie. SIEGMUND (92) empfiehlt Anabolika, JENTSCHURA (43) speziell Primobolan als Medikament, das Störungen im Eiweißanteil des Knochens, z.B. bei Osteoporose, erheblich bessert. Diese Ansicht wird von KUHLENCORDT (55) und KLEIBEL (49), der anabole Steroide auch als Adiuvanstherapie bei malignen Knochenprozessen empfiehlt, geteilt. Anabolika haben also einen fördernden Einfluß auf das Knochengewebe und zwar speziell auf den Eiweißanteil. JESSERER (45) allerdings bezweifelt, daß die durch anabole Steroide verbesserte N-Bilanz von Osteoporosepatienten einer geordneten Knochengewebsneubildung gleich zu setzen ist.

Die Stimulierung der Proteinbildung im Muskelgewebe unter dem Einfluß anaboler Steroide wurde bereits hervorgehoben. Eine deutliche Zunahme der Proteinbildung in der Skelettmuskulatur nach Primobolangabe wurde durch MEISSNER (62) beobachtet. Dabei fällt das Muskelglykogen ab (38). Die Funktion erkrankter Muskeln bessert sich durch anabole Therapie (6, 61, 63). Bei Myopathien fallen die Enzymaktivitäten im Muskelgewebe stark ab, erscheinen dafür aber auf Grund von Permeabilitätsstörungen erhöht im Serum (61). Durch anabole Steroide kann eine Neubildung von Enzymproteinen im Muskel erreicht werden (6, 61), wobei die geschilderte Permeabilitätsstörung allerdings nicht beeinflußt wird.

Auch auf die Blutzusammensetzung und die Blutbildungsstätten sind Auswirkungen der anabolen Steroide festgestellt worden. Der Blutzellbestand wird günstig beeinflußt (26, 27, 30, 77, 93). REISERT (77) führt diese Wirkungen eindeutig auf die anabole Komponente der Steroide zurück. Die experimentelle Erzeugung einer Eiweißmangelanämie kann im Tierversuch durch Anabolika verhindert werden (77). STACHER (93) fand einen Anstieg der Gesamteiweißwerte im Serum nach Primobolangabe. Besonders steigen hierbei die Albumine und β -Globuline an (15).

Hinsichtlich der Leber ist zu erwähnen, daß nach Primobolanbehandlung bei Leberkranken eine Zunahme des Serumalbumins und meist eine Abnahme der γ -Globuline eintritt (57, 86, 90, 115). Der gestörte Eiweißstoffwechsel wird positiv beeinflußt (4, 86, 115). WELLER (115) fand in keinem von 136 Fällen eine ungünstige Wirkung von Primobolan. Veränderungen der GOT und GPT im Serum wurden äußerst selten festgestellt, die Bromsulfophthaleinausscheidung war ebenfalls unverändert (70, 87, 120, 121, 4, 58, 90, 116). Einen Abfall phathologisch erhöhter GOT- und GPT-Werte nach Primobolananwendung fand dagegen LINDNER (58). Bei chronischen Leberveränderungen, die mit einer Eiweißstoffwechselstörung einhergehen, wird Primobolan infolgedessen von vielen Autoren zur Behandlung empfohlen (4, 58, 86, 90, 115).
VERMEULEN (104) und WILDHIRT (121) erkannten jedoch, daß einige anabole Steroide und zwar die C_{17}-alkylierten, einen ungünstigen Einfluß auf die Leberfunktion haben können.
VON OLDERSHAUSEN (7) allerdings nimmt bei hoher Dosierung auch des Primobolans einen ungünstigen Einfluß auf die Leber an.

Durch SECCHI (89) wurde eine Anreicherung der Aktivität der Tyrosinoxydase und Glutamin-Dehydrogenase festgestellt.

Kastration bewirkt, wie KRÖSKEMPER (54, S.55) berichtet, eine Gewichtsabnahme der Niere. Ebenso vermindern sich die Enzymaktivitäten des Gewebes. Durch anabole Steroide und Androgene kann das Nierengewicht wieder gesteigert werden (1, 38, 82).
DEIMLING (17) berichtet, daß männliche und weibliche Tiere (Mäuse) ein verschiedenes Enzymmuster der Niere aufweisen. Durch Testosterongabe wird das weibliche in das männliche überführt. Bei Nephrose läßt sich durch anabole Steroide (Primobolan) die Proteinurie und die N-Exkretion deutlich vermindern (80, 110). Auch bei akutem Nierenversagen wirken anabole Steroide dem hohen Eiweißkatabolismus entgegen (82, 109).

In die Therapie der bösartigen Geschwülste fanden die anabolen Steroide als günstige Adiuvanstherapie Eingang. ZICHA (124) berichtet über eine Besserung von Knochenmetastasen bei Mammakarcinom.
Auch eine Metastasenprophylaxe durch Anabolika nach Operationen maligner Tumoren wird diskutiert (25).

Bei vielen katabolen Stoffwechsellagen zeigen anabole Steroide eine antikatabole Wirkung (9, 84, 73, 103, 118).
Bei Kortikoidtherapie kann durch Primobolan und andere Steroide die dadurch verursachte katabole Stoffwechselbeeinflussung gebessert werden (31, 73, 118). Die Menge des benötigten Primobolan steht zu dem Kortikoid (Prednisolon) im Verhältnis 1:1 (103, 118). Es stellt sich die Frage, ob anabole Steroide direkt antikatabol wirken können oder ob nur durch eine vermehrte Protein-

synthese der Ausgleich geschaffen wird, die katabolen Einflüsse an sich aber bestehen bleiben. GEYER (31) und VERMEULEN (103) glauben in diesem Zusammenhang an verschiedene Angriffspunkte der anabolen Steroide bzw. der Kortikoide.
Die antikatabole Wirkung der anabolen Steroide führen auch GEYER (32) und PFEIFFER (74) auf eine reine anabole Wirkung zurück, die den eigentlichen katabolen Effekt unbeeinflußt läßt.

Von manchen Anabolika sind Nebenwirkungen wie z.B. Nierensteinbildung bekannt (53). Meist stellen sich bei hohen Hormondosen Virilisierungserscheinungen ein, aber auch Effekte wie bei Oestrogen- oder Progesteronbehandlung können durch Metabolite der anabolen Steroide auftreten (54, S.71ff; 67). Bei Primobolan sind die bei Androgenen und Anabolika beobachteten gestagenen Wirkungen jedoch ebenso gering wie eine Hemmung der hypophysären Gonadotropinbildung. Auch die bei anderen Steroiden meist gefundene Hemmung der Oestrogenwirkung im weiblichen Organismus ist bei Primobolan verschwindend klein (12, 54 S.69-74; 67,108). Primobolan hat im Vergleich zu seiner anabolen Wirksamkeit keine oder nur äußerst geringe Nebenwirkungen (21, 36, 53, 54, 67).

C) Wirkungen von Sexualhormonen auf das Hautorgan.

Das Hautorgan und speziell die Epidermis des Menschen und des Tieres ist in der Lage, auf verschiedene äußere und innere Reize mit erheblichen Veränderungen zu reagieren. Insbesondere kann sich die Zellaktivität und Mitosezahl stark erhöhen oder vermindern. Durch mehrmaliges mechanisches Reiben der Hautoberfläche des Meerschweinchens mit dem Finger bzw. einem Instrument läßt

sich eine deutliche Epidermisverbreiterung (= Akanthose) erzielen (28, 33). Auf die Haut aufgetragene Oele und andere Substanzen wie z.B. Vaseline, Vitamin A, ∝-Tokopherol, zeigen ebenfalls einen akanthogenen Effekt mit Vermehrung der Zellagen und Erhöhung der Mitoserate (39, 83, 99, 100).
Einen wirksamen Reiz für die Ausbildung einer Akanthose stellen auch z.B. Röntgenstrahlen dar (39). Es wird also deutlich, daß verschiedenartige Reize ähnliche Veränderungen der Epidermis hervorrufen können. Die Wirkungen der Sexualhormone auf die Haut sind oft untersucht worden. Da diese Hormone, wie schon oben erwähnt, von der Haut resorbiert werden, ist bei lokaler Anwendung jedoch auch mit systemischen Wirkungen zu rechnen (83, 123 S.18, 125).

Den Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf die Epidermis der Ratte zeigen die Versuche von DUNAIF (22). Nach lokaler Anwendung von Oestrogenen in niedrigen Dosen kam es bei weiblichen Ratten zu einer ausgeprägten Proliferation der Epidermis, die Mitosezahlen nahmen zu. Hohe Oestrogendosen dagegen zeigten eine wesentlich geringere Wirkung.
Nach Ovarektomie junger Ratten nahm die Zellzahl der Epidermis ab. Subkutane Injektionen von Oestrogenen erreichten eine Normalisierung nur bei niedriger Dosierung. Hohe Dosen von Oestrogenen führten sogar zu einer Atrophie der Epidermis mit Verminderung der Epidermiszellzahl und der Mitoserate.
Lokale Oestrogenbehandlung ovarektomierter Tiere zeigte wieder die weitaus stärkere akanthogene Wirkung niedriger Hormonmengen gegenüber hohen Dosen.
BUJARD, JADASSOHN und BRUN (14) fanden ebenfalls, daß eine einmalige lokale Oestrogenapplikation auf die Zitze des Meerschweinchens eine langdauernde erhebliche Akan-

those bewirkt.
Bei Frauen in der Postmenopause konnten ELLER und ELLER (24) durch perkutane Oestrogenanwendung eine Epidermisproliferation und Zellagenvermehrung erzielen.
Die akanthogene Wirkung der weiblichen Sexualhormone wird auch von SCHAAF und GROSS (83) sowie von GOLDZIEHER und Mitarbeitern (34) bestätigt. Dagegen fanden HOOKER und Mitarbeiter (41) bei subkutaner Oestrogeninjektion an der Ratte eine Verminderung der Hautdicke in allen Schichten. Die Talgdrüsen wurden kleiner und nahmen an Zahl ab. Ähnliche Veränderungen fanden STRAUSS, KLIGMAN und POCHI an menschlicher Haut (98). Hier wurden allerdings sehr hohe Hormondosen appliziert.

Die männlichen Sexualhormone führen überraschenderweise zu prinzipiell ähnlichen Wirkungen an der Epidermis wie sie auch nach Oestrogenzufuhr zu beobachten sind. Die gefundenen akanthogenen Veränderungen waren meist sehr ausgeprägt. STUDER (99) sah nach i.m. Injektion von Testosteronpropionat an der Ratte eine erhebliche Verbreiterung der Epidermis, die stärker als nach einer Behandlung mit Vitamin A war. Die Mitoseaktivität war ebenfalls deutlich erhöht. Gleiche Ergebnisse erzielten STEIGLEDER und SCHULTIS (95). STEIGLEDER und BUCHWALD (94) stellten fest, daß die Epidermisverbreiterung hauptsächlich auf einer Verdickung des Stratum granulosum beruht. DUNLOP (23) fand ein Epidermiswachstum und eine Anregung der Talgdrüsensekretion durch Androgene. Außerdem weist der Autor darauf hin, daß diese Wirkungen von erblichen Faktoren, der gleichzeitig im Körper zirkulierenden Oestrogenmenge und der unterschiedlichen Ansprechbarkeit der Gewebe mitbeeinflußt werden. Die bei manchen Autoren durch hohe Oestrogendosen beobachtete Hemmung der Epi-

dermisproliferation konnte durch gleichzeitige Androgengabe aufgehoben werden (41, 98).
GOLDZIEHER, ROBERTS, RAWLS und GOLDZIEHER (34) erreichten mit Testosteron im Tierversuch bei lokaler Anwendung ebenfalls eine Epidermisproliferation. Diese Autoren haben auch bereits Versuche mit einem Anabolikum (17-Methylandrostendiol) unternommen und ebenfalls eine ausgeprägte Akanthose mit diesem Präparat hervorrufen können. Der dermotrope Effekt der Steroide geht nach ihrer Meinung keineswegs mit der sexualspezifischen Wirkung parallel. Zur gleichen Auffassung sind SCHAAF und GROSS (83) gekommen. Sie fanden beim Meerschweinchen nach lokaler Behandlung mit Pregnenolon und dessen Estern ebenfalls eine Anregung des Zellwachstums und eine Erhöhung der Mitoserate. Pregnenolon (Δ -5-pregnen-3β-ol-20-on) und seinen Estern kommt keine ausgeprägte geschlechtsspezifische Wirkung zu. Die Wirkung von Pregnenolon und seinen Derivaten war allerdings stark konzentrationsabhängig. Die Autoren vermuten, daß hohe Dosen von Oestrogenen und auch von Pregnenolon einen Hemmeffekt auf die Tätigkeit der Zelle ausüben.
Aus den vorangehenden Ausführungen geht hervor, daß sowohl Oestrogene wie Androgene in die Regulation der Epidermopoese eingreifen können und bei geeigneter Dosierung zu einer Vermehrung der Epidermiszellen mit Verbreiterung der Epidermis (= Akanthose) führen können. Dies gilt vor allem, wie bereits dargelegt wurde, für das männliche Sexualhormon Testosteron. Aus Untersuchungen von GOLDZIEHER und Mitarbeiter (34) sowie SCHAAF und GROSS (83) scheint aber auch hervorzugehen, daß 'anabole Hormone' ähnliche Wirkungen zeigen können.

Über die den morphologischen Veränderungen zu Grunde liegenden Stoffwechselveränderungen ist nur wenig bekannt. Untersuchungen verschiedener Autoren haben ergeben, daß in akanthotischer Epidermis eine Erhöhung von Enzymaktivitäten vorliegen kann (35 S.266). Diese Frage wurde besonders von DOHR (20) am Modell der Testosteron-Akanthose der Meerschweinchenepidermis weiter verfolgt. DOHR konnte dabei zeigen, daß bei der durch Testosteron ausgelösten Akanthose der Meerschweinchenepidermis signifikante Aktivitätsänderungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels auftreten.

Die Proliferation der Epidermiszellen des Versuchstieres kann aber nicht nur durch die Sexualhormone beeinflußt werden. Hormone der Nebennierenrinde üben einen Effekt auf die Epidermiszellen aus, der der Wirkung der Oestrogene, Androgene und anabolen Hormone entgegengesetzt zu sein scheint. Nach subkutaner Injektion von Hydrocortison fanden SELYE (91) und APPEL (2) eine deutliche Atrophie der Epidermisschichten an der Ratte.
STUDER (99) konnte ebenfalls an der Ratte nach i.m.-Injektion von Cortison eine Atrophie der Epidermis mit Abnahme der Mitosezahl feststellen. Die durch Vitamin A bzw. Testosteronpropionat erzielte Akanthose konnte durch gleichzeitige Cortisongabe stark gehemmt werden. STUDER (100) konnte gleichfalls die durch α-Tokopherol an der Ratte induzierte Epidermiszellproliferation durch i.m.-Cortisongabe bremsen. Am Meerschweinchen dagegen ließ sich die experimentelle Akanthose durch Cortisongabe nicht beeinflussen. STUDER führt dies auf eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der Tiere auf Cortison zurück. HEITE (39) allerdings gelang es auch beim Meerschweinchen, die durch Vaseline hervorgerufene Akanthose

durch gleichzeitige lokale Gabe von Hydrocortison bzw. Prednisolon zu unterdrücken. Er stellte ebenso fest, daß aber nach sehr starken Akanthosereizen, wie sie z.B. Röntgenstrahlen darstellen, die gesteigerte Proliferation der Zellen nicht mehr durch Glucocorticoide zu beeinflussen ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Sexualhormone sowohl bei perkutaner Zufuhr als auch nach intramuskulärer Injektion einen deutlichen Reiz auf die Epidermis ausüben, der zu einer ausgeprägten Akanthose führt. Durch andere Hormone (Glucocorticoide) kann diese Wirkung gehemmt und die Akanthose vermindert werden. Ebenfalls tritt eine Hemmung der Zelltätigkeit durch Sexualhormone auf, wenn diese in sehr hohen Dosen verabreicht werden. Das Wirkungsmaximum scheint also von einer optimalen Konzentration des Hormons abhängig zu sein. Die morphologisch faßbaren Veränderungen, die Testosteron und andere Androgene an der Epidermis hervorrufen, sind nach den Versuchen von GOLDZIEHER, ROBERTS, RAWLS und GOLDZIEHER (34) nicht auf die sexualspezifische Wirkung der Hormone zurückzuführen, sondern können anscheinend ebenfalls durch ein rein anabol wirksames Präparat reproduziert werden.

D) Metabolismus und Wirkungsweise anaboler Steroide.

Da Androgene aus Tiermaterial nicht in ausreichender Menge gewonnen werden können und die Totalsynthese schwierig und unwirtschaftlich ist, erfolgt eine Synthese auf mikrobiologischem Wege. Als Ausgangsstoff wird meist Cholesterin verwandt, unter dem Einfluß von Bakterien oder bestimmter Pilzarten erfolgt eine Umwandlung in die gewünschten Hormone.

Der Abbau der anabolen Steroide insbesondere des Primobolans zeigt Abweichungen vom Zwischenstoffwechsel der natürlichen Androgene.
Testosteron wird im wesentlichen folgendermaßen abgebaut (54, S.13):

1. Oxydation der 17 - β - Hydroxygruppe zur 17-Ketogruppe
   (17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase)

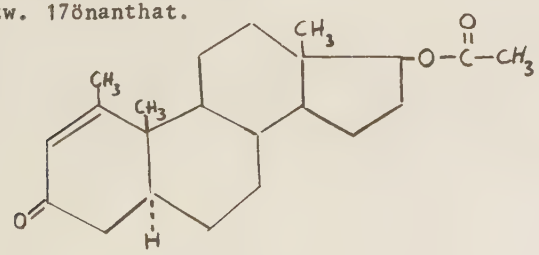
2. Reduktion der 4,5 -Doppelbindung im Ring A
   (△ 4,5-α-bzw. △ 4,5-β-Reduktase)

3. Verschiedene isomere Metaboliten entstehen durch die Wirkung der 3- α - und 3 β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasen:

3 α -Hydroxy	5 α - adrostan -17-on
3 β - "	5 α - " " "
3 α - "	5 β - " " "
3 β - "	5 β - " " "

17-Ketosteroide werden im Harn ausgeschieden. Durch andere Reaktionen können Testosteron und die meisten anabolen Steroide auch in geringem Maße in Oestrogene überführt werden (54, S.17).
Primobolan wird in der Literatur meist als Methenolonazetat, Primobolan-Depot als Methenolonönanthat bezeichnet. Die Formel lautet:

1-Methyl-17β-hydroxy-5α-androst-1-en-3on-17azetat bzw. 17önanthat.



Bei peroraler Verabreichung gelangt das Methenolon als freier Alkohol über das Pfortaderblut zur Leber und wird in vorwiegend konjugierter Form über den großen Kreislauf ins Gewebe geleitet (29).

Über den weiteren Abbau des Primobolan berichtet GERHARDS (29), daß die Methylgruppe an C_1 in Kombination mit der Δ_1Doppelbindung sowohl die 17-Oxydation als auch die Reduktion der Doppelbindung stark hemmen.
BREUER (11) fand in vitro Versuchen ebenfalls, daß Primobolan im Gegensatz zu Testosteron nicht an C_{17} oxydiert wird. Dies führt BREUER in erster Linie auf die Δ_1Doppelbindung zurück, deren Hemmwirkung durch die 1-Methylgruppe noch verstärkt wird. Die C_1-Methylgruppe des Primobolan wird beim Menschen nicht abgespalten (29). Da der Abbau und die Ausscheidung des Methenolonazetats sowohl im Harn als auch im Stuhl relativ rasch verläuft, wird angenommen, daß der Organismus andere Wege beschreitet als beim Abbau von Testosteron.
Eine wichtige Eigenschaft des Primobolan ist die, daß im Gegensatz zu den meisten Anabolika eine Umwandlung in Oestrogene im Organismus nicht eintritt (11, 29, 97). Nach BREUER (11) ist die Voraussetzung zur Aromatisierung des Ringes A eines Steroids die Anwesenheit einer Δ_4Doppelbindung, welche beim Primobolan nicht vorhanden ist.

Über den Wirkungsmechanismus und die unterschiedliche Wirkung von androgenen und anabolen Hormonen ist nur wenig bekannt. DIRSCHERL (16) erwähnt, daß injiziertes Testosteron nicht gleichmäßig in allen Organen des Körpers verteilt ist. Nach Untersuchungen von MOSEBACH (64) liegt Testosteron nach i.v.Injektionen bei Ratten in fünfmal höherer Konzentration in den Vesiculardrüsen

vor als im m.levator ani.
Methenolonazetat zeigt demgegenüber gleichhohe Konzentrationen in beiden Organen. Freies Methenolon verteilt sich aber in allen Organen wie Testosteron. MOSEBACH führt die unterschiedliche Wirkung von Testosteron und Primobolan infolgedessen eher auf eine unterschiedliche Metabolisierung als auf eine ungleiche Organverteilung zurück.
DIRSCHERL (18) vertritt die Ansicht, daß vielleicht in verschiedenen Organen unterschiedliche Rezeptoren vorhanden sind, so daß z.B. in den Samenblasen kein Einfluß auf die Proteinsynthese ausgeübt wird, während in der Muskulatur die Proteinsynthese gefördert wird.
Über die eigentliche Wirkungsweise der Hormone bestehen zur Zeit nur Theorien und Arbeitshypothesen. DIRSCHERL (19) hält es für unwahrscheinlich, daß alle Hormone auf gleiche oder ähnliche Weise wirken. Auch hat man bisher keine Anhaltspunkte dafür, daß chemisch ähnlich gebaute Hormone wie z.B. die Proteohormone, die ganz verschiedene Wirkungen zeigen, alle den gleichen Wirkungsmechanismus besitzen. Aber auch die verschiedenen Wirkungen ein und desselben Hormons wie z.B. des Insulins, brauchen nicht durch einen einheitlichen Mechanismus zustande zu kommen (19).

Da die Hormone ebenso wie die Enzyme in äußerst geringen Mengen ihre Wirkungen entfalten, lag eine Verbindung zu diesen Stoffen nahe. Die Annahme, daß ein Hormon selbst ein Enzym oder die Proteohormone Apoenzyme sein könnten, hat sich nicht bestätigt (19). Die Vermutungen, daß manche Hormone als Coenzyme wirken, können aber bis jetzt nicht sicher widerlegt werden.
Eine oft diskutierte Möglichkeit der Hormonwirkung ist die Regulation der Membranpermeabilität von Zellen (19, 46, 79).

Es ist wahrscheinlich, daß z.B. Adiuretin und Insulin auf diese Weise wirken (46, 79). Durch diese Art der Einwirkung könnte das Substratangebot für die intrazellulären Enzyme verändert und durch eine substratbedingte Enzyminduktion eine Erhöhung von Enzymkonzentrationen erzielt werden (79). WACKER (106) gibt zu bedenken, daß die Permeabilitätsbeeinflussung von Membranen auch sekundärer Natur sein könnte, nachdem primär die Bildung von RNS und Enzymen (z.B. Permeasen) angeregt worden sei.
Ein häufig diskutierter Wirkungsmechanismus der Androgene und anabolen Steroide und vielleicht der Hormone überhaupt betrifft die sog. Enzyminduktion. Es soll also durch Hormone direkt die Synthese von Enzymen gefördert bzw. reguliert und so der Stoffwechsel grundlegend beeinflußt werden.
Androgene und Anabolika stimulieren, wie bereits erwähnt, die Proteinsynthese. Da auch die Enzyme Proteine sind, bestände hier die Möglichkeit einer Verknüpfung. Die Proteinsynthese der Zelle stellt aber einen recht komplexen Vorgang dar (42, 107). Das wird verständlich, wenn man bedenkt, daß die Proteine bzw. Proteide einen recht komplizierten Aufbau zeigen (Primär-, Sekundär-, Tertiärstruktur). Manchmal genügt schon (z.B. beim Hb-Molekül) der Austausch einer Aminosäure, um eine erhebliche Störung der Funktion zu bewirken (107). Die geordnete Reihenfolge der Aminosäuren in den Proteinen muß also gewährleistet bleiben und in den einzelnen Zellen genau reproduziert werden können. Sie wird durch die genetische Substanz der Zelle, die Desoxyribonukleinsäure (DNS) festgelegt (42, 47 S.98-119, 54, 107).
Ein DNS-Molekül besteht aus zwei langen, aus Nukleotiden aufgebauten Ketten, die über Basensysteme ver-

knüpft sind (Wasserstoffbrückenbildung). Die Reihenfolge der einzelnen Basen ist von entscheidender Bedeutung für die Synthese von Protein. Man nimmt an, daß die im Kern lokalisierte DNS durch Bildung von Ribonukleinsäure (RNS) diese Information in das Cytoplasma übertragen kann ("messenger - RNS").
Die Aminosäuren haben die Fähigkeit, sich in aktiviertem Zustand an die m-RNS anzulagern. Die Anordnung der Basen in den m-RNS-Molekülen gibt den Schlüssel für die Reihenfolge, in der die einzelnen Aminosäuren dann zur Proteinkette verknüpft werden.
Man konnte feststellen, daß als Ort, an dem diese Verknüpfung stattfindet, bestimmte Zellorganellen (Ribosomen) anzusehen sind.
Es ist offensichtlich, daß während dieser langen und in den Einzelschritten recht komplizierten Reaktionsfolge zahlreiche Möglichkeiten für den Angriff eines Hormons gegeben sind.
KARLSON (46, 47, 107) fand nun bei Insekten, daß durch Einwirkung des Steroidhormons 'Ecdyson' an bestimmten Chromosomen Veränderungen vor sich gehen, die durch vermehrte RNS-Synthese an diesen umschriebenen Orten bedingt waren.
KENNEY und Mitarbeiter (48) konnten zeigen, daß die RNS-Syntheserate der Rattensamenblase von Testosteron außerordentlich stark und schnell angeregt wurde. Die gleichen Veränderungen hat WILLIAMS-ASHMANN (122) gefunden. Er glaubt auch, daß durch Testosteron die Kapazität isolierter Prostataribosomen, Aminosäuren in Proteine einzubauen, gesteigert wird.

Der Angriff der Androgene und Steroide scheint also direkt am Gen, d.h. am Ort der DNS-Lokalisation, zu erfolgen und eine Stimulierung der RNS-Synthese zu

bewirken. Diese RNS steht dann für den Proteinaufbau in erhöhtem Maße zur Verfügung.
Zweifellos dürften außer der RNS aber auch noch andere für die Proteinsynthese wichtige Faktoren Veränderungen zeigen. So bestehen Anhaltspunkte, daß durch anabole Hormone auch die Einschleusung von Aminosäuren in die Zellen beträchtlich stimuliert wird (27).
Man nimmt an, daß die Chromosomen im Zellkern über Substanzen verfügen, die die Synthesetätigkeit der DNS regulieren bzw. unterdrücken können (42, 47 S.296).

Die primäre Wirkung der Hormone, speziell der Androgene und Anabolika, könnte also darin bestehen, daß sie die hemmende Wirkung dieser Moleküle aufheben, indem sie mit ihnen eine Verbindung eingehen. Es kann vermehrt RNS gebildet und eine Steigerung der Protein- bzw. Enzymproteinsynthese eingeleitet werden.
Diese Theorie läßt auch verständlich werden, warum man mit Hormonen (Testosteron) in vitro keine oder nur unphysiologische Wirkungen auf Enzymsysteme ausüben kann (10, 51).

E) Vergleichende Betrachtung der Wirkungen von anabolen Hormonen.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen mit den bisher bekannten Wirkungen von anabolen Hormonen und zwar insbesondere von Primobolan, kann folgendes festgestellt werden:
In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnte nach Zufuhr von Primobolan eine gesteigerte Gewichtszunahme der Versuchtstiere beobachtet werden (15, 30, 26, 38, 60, 75, 87, 93, 96, 115). Die Behandlung wirkte sich günstig auf den Allgemeinzustand der Tiere aus, trotz der Be-

lastung durch die täglichen intramuskulären Injektionen zeigte keines der Versuchstiere Krankheitserscheinungen oder starb im Verlauf der Versuche. Es wurde bei den vorliegenden Untersuchungen nicht näher analysiert, in welchem Maße Muskulatur und innere Organe auf die Zufuhr des anabolen Hormons (Primobolan) angesprochen hatten. Die histologischen Kontrolluntersuchungen der Haut zeigten jedoch deutlich, daß eine Verbreiterung der Epidermis eingetreten war (Akanthosefaktor: 1,6), deren Ursache wahrscheinlich in einer Steigerung der Epidermopoese zu suchen ist. Auch dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SCHAAF und GROSS (83) sowie GOLDZIEHER und Mitarbeiter (34), die bei Anwendung von anabolen Hormonen eine Epidermisverbreiterung beobachteten. Diese Epidermisverbreiterung stellt eine Volumenzunahme der Epidermis dar, die durch die anabole Wirkung des zugeführten Primobolan verursacht sein dürfte.

Die in der vorliegenden Arbeit begonnene Stoffwechselanalyse hat ergeben, daß Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels der Epidermis unter Primobolan ausgeprägte Aktivitätsveränderungen erfahren. Es stellt sich die Frage, ob diese beobachteten Aktivitätserhöhungen mit der Annahme einer allgemeinen Steigerung der Proteinsynthese erklärt werden können. Eine solche Annahme ist jedoch nicht voll befriedigend, da keine gleichmäßige Aktivitätserhöhung der untersuchten Enzyme festgestellt werden konnte. Es wurde vielmehr deutlich, daß speziell die NADP-spezifischen Dehydrogenasen eine außergewöhnlich starke Aktivitätssteigerung erfahren. Wenn man berücksichtigt, daß diese Enzyme der Gewinnung von NADP-gebundenem Wasserstoff für reduktive Biosynthesen wie Lipidsynthese, Cholesterinsynthese etc. (50) dienen,

so liegt es nahe anzunehmen, daß primär entsprechende Synthesevorgänge eine Stimulierung erfahren haben, die ihrerseits zu einem erhöhten Bedarf an NADPH geführt hat. Obwohl bereits früher darauf hingewiesen wurde, daß der Angriffspunkt der anabolen und androgenen Hormone wahrscheinlich im Bereich des Nukleinsäurestoffwechsels liegt, ist eine direkte kausale Verknüpfung mit den vorliegenden Befunden nicht möglich. Offensichtlich bestehen hier noch Zwischenglieder in einem komplexen Reaktionsschema, deren Aufdeckung weiterer Untersuchungen bedarf. Es sei darauf hingewiesen, daß die beobachtete Aktivitätssteigerung nicht kontinuierlich erfolgte, eine Beobachtung, die auch STEIGLEDER (94, 95) bei der Entstehung der Epidermisverdickung durch Testosteron machen konnte. Es kann aber insgesamt aus den vorliegenden Befunden geschlossen werden, daß Primobolan in den Epidermisstoffwechsel eingreift und zu Aktivitätssteigerungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in der Epidermis führt.

Vergleicht man abschließend die durch Primobolan erzielten Enzymaktivitätsveränderungen mit denen, die durch Testosteronbehandlung ausgelöst werden konnten, (s.Abb. 6), so wird die prinzipielle Ähnlichkeit dieser Veränderungen deutlich. Die anfangs gestellte Frage, ob die von DOHR (20) beobachteten Aktivitätsveränderungen epidermaler Enzyme unter Testosteron durch die sexualspezifische Wirkungskomponente oder den anabolen Effekt des genannten androgenen Hormons ausgelöst sind, kann aufgrund der weitgehenden Reproduzierbarkeit der Veränderungen mit Primobolan dahingehend beantwortet werden, daß offensichtlich die anabole Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Es wurde bereits von DOHR (20) darauf hingewiesen, daß die

durch Testosteron bedingten epidermalen Enzymaktivitätsveränderungen ein weitgehend ähnliches Bild bieten, wie es bei einer Erkrankung der menschlichen Epidermis, der Psoriasis vulgaris, der Fall ist. Auch bei dieser Erkrankung finden sich außergewöhnlich hohe Aktivitätssteigerungen NADP-spezifischer Dehydrogenasen, während in morphologischer Sicht eine deutliche Verbreiterung der Epidermis (Akanthose) festzustellen ist. Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen kann nun gesagt werden, daß entsprechende enzymatische Veränderungen wie bei Psoriasis vulgaris experimentell nicht nur durch Testosteron sondern auch durch Primobolan hervorgerufen werden können. Dieser Befund ist für die Analyse des Pathomechanismus der erwähnten Hauterkrankung nicht ohne Interesse. Der wahrscheinliche Angriffspunkt von Primobolan bzw. Testosteron im Nukleinsäurestoffwechsel legt die Arbeitshypothese nahe, daß auch bei der genannten Hauterkrankung eine Störung in diesem Stoffwechselbereich vorhanden sein könnte.

V. Zusammenfassung

Mit einer an die Verhältnisse der Epidermis adaptierten Untersuchungsmethodik wurden die Wirkungen eines anabolen Hormons (Primobolan) auf das Enzymaktivitätsmuster von Reaktionen des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis untersucht. Dabei wurden folgende Befunde erhoben:

1. Nach täglicher intramuskulärer Injektion von 20 mg Primobolan (gelöst in Sesamoel) kam es zu einer allgemeinen Aktivitätssteigerung der überprüften Enzyme (G-6PDH, GOT, GPT, GAPDH, IDH, LDH, MDH, ME, 6-PGDH, PK, SUDH). Der Aktivitätsanstieg erfolgte nicht kontinuierlich sondern kurvenförmig mit Maximalwerten am 6., 8. und 15. Tag und Minimalwerten am 4. und 10. Tag. Weiterhin wurde deutlich, daß eine bestimmte Enzymgruppe, nämlich die NADP-spezifischen Dehydrogenasen G-6PDH, 6-PGDH, IDH und ME, mit einer weit ausgeprägteren Aktivitätszunahme reagierten, als dies bei den übrigen untersuchten Enzymen der Fall war. Die gemessenen Enzymaktivitäten erreichten ca. 300 % des Ausgangswertes.
Diese nach anaboler Hormongabe (Primobolan) gefundenen Ergebnisse stimmen im Prinzip mit den von DOHR (20) nach intramuskulärer Testosteronpropionatinjektion beobachteten Veränderungen im Enzymaktivitätsmuster der Meerschweinchenepidermis überein. Es läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß die von DOHR (20) beschriebenen Enzymaktivitätsveränderungen in erster Linie durch die anabole Wirkungskomponente des Testosteron hervorgerufen werden.

2. Nach lokaler Applikation von täglich 20 mg Primobolan (in Sesamoel) auf einen ca. 20 cm^2 großen rasierten Hautbezirk des Meerschweinchens konnte eine sehr deutliche Aktivitätssteigerung aller untersuchten Enzyme beobachtet werden. Diese Veränderungen mußten aber auf Grund vergleichender Versuche mit reinem Lösungsmittel (Sesamoel) als Ausdruck der durch mechanischen Reiz (Einreiben) und Oeleinwirkung erzeugten Akanthose (= Epidermisverbreiterung) angesehen werden (16, 124, 125). Die zusätzliche lokale Einwirkung von Primobolan bewirkte sogar eine etwas geringere Enzymaktivitätserhöhung als in den Kontrolluntersuchungen. Es wird diskutiert, ob die akanthogene Wirkung von Primobolan konzentrationsabhängig ist und bei hohen Dosen eine Wirkungsumkehr stattfindet.

VI. Literaturverzeichnis

1. Ammon, R. und W. Dirscherl:
Fermente, Hormone, Vitamine.
Bd.II, S.365 - 372
G.Thieme-Verlag Stuttgart 1960

2. Appel, B., J.M.M.Fernandez and E.T.Dougherty:
The influence of the local injections of hydrocortone (Compound F) on the reactions to tuberculin Lepromin frei and ducrey antigens.
J.Invest.Dermat. 23, 237 - 250 (1954)

3. Beisenherz, G., H.J.Boltze, Th.Bücher, R.Czok, K.H.Garbade, E.Meyer-Arendt und G.Pfleiderer:
Diphosphofruktaldolase, Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase, Milchsäure-Dehydrogenase, Glycerophosphat-Dehydrogenase und Pyruvatkinase aus Kaninchenmuskel in einem Arbeitsgang.
Z. Naturforsch. 8b, 555 - 577 (1953)

4. Benda, L., G.Geyer:
Untersuchungen über den Eiweiß-Stoffwechsel bei Leberkranken unter anabol wirksamen Steroiden.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 237 - 240
Medicus-Verlag Berlin 1964

5. Bersin, T.:
Biochemie der Hormone.
S. 39 - 183, 299
Akademische Verlagsgesellschaft
Geest u. Portig KG, Leipzig 1959

6. Bierich, J.R.:
Erfahrungen mit Anabolika bei der progressiven Muskeldystrophie im Kindesalter.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 314 - 316
Medicus Verlag Berlin 1964

7. Böhm, C.:
Klinische Erfahrungen mit Anabolika bei Frühgeborenen und dystrophischen Säuglingen.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 259 - 261
Medicus Verlag Berlin 1964

8. Braun-Falco, O. und D.Petzold:
Zur Frage optimaler Reaktionsbedingungen bei der histochemischen Darstellung von Enzymen des Energie-liefernden Stoffwechsels in der Epidermis.
Arch.klin. u.exp.Derm. 223, 620 - 633 (1965)

9. Breuer, H.:
Anabole Steroide in der postoperativen Phase.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 429 - 431
Medicus Verlag Berlin 1964

10. Breuer, H.:
Hormonwirkung als Enzymaktivierung.
in: Karlson, P.: Mechanisms of Hormone Action. S. 16 - 28
G.Thieme Verlag Stuttgart 1964

11. Breuer, H.:
Stoffwechsel von anabolen Steroiden in vitro.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 20 - 22
Medicus Verlag Berlin 1964

12. Buchholz, R.:
Der Einfluß anaboler Steroide auf die Gonadotropinausscheidung im Harn.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 62 - 64
Medicus Verlag Berlin 1964

13. Bücher, Th., W.Luh und D.Pette:
Einfache und zusammengesetzte optische Teste mit Pyridinnukleotiden.
in: Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiol. u. pathol.-chem. Analyse.
Band 6/A S. 292 - 339
Springer Verlag 1964

14. Bujard, E., W.Jadassohn et R.Brun:
De l'effet prolongé d'une seule application locale d'un oestrogène sur la tétine du cobaye mâle.
Dermatologica 110, 232 - 235 (1955)

15. Burmeister, W.:
Einige Effekte der Anabolikum-Behandlung bei dystrophischen Säuglingen.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 264
Medicus Verlag Berlin 1964

16. Butcher, E.O.:
The effects of applications of various substances on the epidermis of the rat.
J.Invest. Dermat. 16, 85 - 90 (1951)

17. Deimling, O.v., G.Baumann und H.Noltenius:
Hormonabhängige Enzymverteilung in Geweben.
Histochemie V, 1 - 10 (1965)

18. Dirscherl, W.:
Einführung.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 1 - 2
Medicus Verlag Berlin 1964

19. Dirscherl, W.:
Über die Wirkungsweise der Steroidhormone.
in: Hormone und ihre Wirkungsweise.
Springer Verlag, S. 162 - 191 (1955)

20. Dohr, R.:
Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg
Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik 1967

21. Dowben, R., J.Miller:
Behandlung der progressiven Muskeldystrophie mit Anabolika.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 317 - 321
Medicus Verlag Berlin 1964

22. Dunaif, Ch.B., und I.C.Finerty:
The effects of estrogen administration upon epidermal proliferation.
J.Invest. Derm. 15, 363 - 371 (1950)

23. Dunlop, D.M.:
The endocrines in dermatology.
Brit.J.Dermat. 63, 43 - 51 (1951)

24. Eller, J.J. and Eller W.D.:
Estrogenic ointments.
Cutaneous effects of topical application of natural estrogens with report of three hundred and twenty one biopsies.
Arch. Dermat. u. Syph. 59, 449 - 464 (1949)

25. Ewald, H.J.:
Stellungnahme zur anabolen Hormontherapie beim Mammakarzinom.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 395 - 397
Medicus Verlag Berlin 1964

26. Fixson, U.:
Einfluß von Anabolika auf den postoperativen Verlauf.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 431 - 434
Medicus Verlag Berlin 1964

27. Fleischhacker, H.:
Einführung.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 329 - 330
Medicus Verlag Berlin 1964

28. Gaudin, P.:
Acanthose par Chrysarobine, Vaseline et Frottement.
Dermatologica 97, 208 - 215 (1948)

29. Gerhards, E.:
Untersuchungen zum Stoffwechsel anaboler Steroide.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 11 - 19
Medicus Verlag Berlin 1964

30. Gerhartz, H.:
Über den Einfluß von Methenolonönanthat auf die Hämopoese der normalen Ratte.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 330 - 332
Medicus Verlag Berlin 1964

31. Geyer, G.:
Hat die katabole Wirkung der Kortisone klinische Konsequenzen?
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 417 - 419
Medicus Verlag Berlin 1964

32. Geyer, G.:
Probleme und Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen von anabolen Steroiden.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 42 - 46
Medicus Verlag Berlin 1964

33. Goldblum, R.W. and W.N. Piper:
Artificial lichenification produced by a scratching machine.
J.Invest. Dermat. 22, 405 - 415 (1954)

34. Goldzieher, J.W., J.S.Roberts, W.B.Rawls, M.A. Goldzieher:
Local action of steroids on senile human skin.
Arch. Derm. (Chic.) 66, 304 - 315 (1952)

35. Gottron, H.A. und W.Schönfeld:
Dermatologie und Venerologie.
G.Thieme Verlag Stuttgart 1961

36. Gramsch, H.:
Beobachtungen über die orale Methenolontherapie bei Hepatopathien.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 245 - 246
Medicus Verlag Berlin 1964

37. Hansen, H.G.:
Zur Wirkung anaboler Steroide auf das Skelettsystem mit besonderer Berücksichtigung der Mineralisation.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 277 - 281
Medicus Verlag Berlin 1964

38. Heim, F.:
Der Einfluß von Methenolonazetat auf den Eiweiß-, Glykogen- und ATP-Gehalt mehrerer Organe weißer Mäuse.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 27 - 30
Medicus Verlag Berlin 1964

39. Heite, H.J. und F.Rommel:
Über den Einfluß von Hydrocortison bzw. Prednisolon auf die experimentelle Akanthose.
Derm.Wschr. 138, 37 1005 - 1014 (1958)

40. Hollmann, S.:
Nicht glykolytische Stoffwechselwege der Glukose. S. 66
G.Thieme Verlag Stuttgart 1961

41. Hooker, C.W. und C.A.Pfeiffer:
Effects of sex hormons upon body growth, skin, hair and sebaceous glands in the rat.
Endocrinology 32, 69 - 76 (1943)

42. Hübener, H.J. und W.H.Staib:
Biochemie der Nebennierenrinden-Hormone.
S. 108 - 196
G.Thieme Verlag Stuttgart 1965

43. Jentschura:
Die Behandlung der Altersosteoporose.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 140 - 141
Medicus Verlag Berlin 1964

44. Jesserer, H.:
Begrüßung.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 10 - 11
Medicus Verlag Berlin 1964

45. Jesserer, H.:
Die Wirkung von Anabolika auf den Knochen.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 128 - 131
Medicus Verlag Berlin 1964

46. Karlson, P.:
Hormonwirkung durch Genaktivierung und Enzyminduktion.
in: Karlson, P.: Mechanisms of Hormone Action. S. 139 - 141
G.Thieme Verlag Stuttgart 1964

47. Karlson, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
G.Thieme Verlag Stuttgart 1964

48. Kenney, F.T., D.L.Greenman und W.D.Wicks:
RNA-Synthesis in Response to Steroid Hormones.
in: Karlson P.: Mechanisms of Hormone Action. S. 264 - 271
G.Thieme Verlag Stuttgart 1964

49. Kleibel, F.:
Erfahrungen mit Anabolika bei malignen Knochenprozessen, Osteoporose und Morbus Paget.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 154 - 156
Medicus Verlag Berlin 1964

50. Klingenberg, A. and Th.Bücher:
Biological oxidations.
Ann.Rev.Biochem. 29, 669 - 708 (1960)

51. Kochakian, Ch.D.:
Mechanism of Anabolic Action of Adrogens.
in: Karlson P.: Mechanisms of Hormone Action. S. 192 - 211
G.Thieme Verlag Stuttgart 1964

52. Kolb, K.H.:
Untersuchungen über die Beeinflussung der experimentellen Fraktur durch anabole Steroide.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 149 - 151
Medicus Verlag Berlin 1964

53. Kramer, M.:
Pharmakologie anaboler Steroide.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 2 - 7
Medicus Verlag Berlin 1964

54. Krüskemper, H.:
Anabole Steroide.
G.Thieme Verlag Stuttgart 1963

55. Kuhlencordt, F.:
Bilanzuntersuchungen bei Osteoporose unter anabolen Steroiden.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 130 - 138
Medicus Verlag Berlin 1964

56. Lang, K.:
Die Fermentsysteme der Zelle.
Klin.Wschr. 33, 300 - 305 (1955)

57. Lindner, H.:
Klinische Beobachtungen über Langzeitbehandlungen mit Primobolan.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 240 - 241
Medicus Verlag Berlin 1964

58. Lindner, H.:
Zum Verhalten von Bilirubin alkalischer Phosphatase, Transaminasen (GOT und GPT) und des Bromsulfophthaleintestes bei Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis unter peroraler Primobolan-Therapie.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 225 - 226
Medicus Verlag Berlin 1964

59. Lücker, P.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die mögliche Beeinflussung der Frakturheilung durch Methenolon.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 151 - 154
Medicus Verlag Berlin 1964

60. Lührs, W.:
Einführung: Experimentelle und klinische Ergebnisse mit anabolen Substanzen beim bösartigen Wachstum.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 363 - 366
Medicus Verlag Berlin 1964

61. Matzelt, D.:
Beeinflussung von Serum-Enzymaktivitäten durch anabole Steroide bei muskelkranken Patienten.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 309 - 313
Medicus Verlag Berlin 1964

62. Meißner, J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit ^{32}P-Phosphat und ^{35}S-Methionin zum Metabolismus unter Einfluß anaboler Steroide.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 23 - 27
Medicus Verlag Berlin 1964

63. Mertens, H.G.:
Anabole Steroide bei Muskelkrankheiten.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 299 - 309
Medicus Verlag Berlin 1964

64. Mosebach, R.O.:
Organspezifität von Testosteron und Methenolon in einigen Rattenorganen.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 30 - 31
Medicus Verlag Berlin 1964

65. Neumann, F.:
Experimentelle Methoden zur Auswertung von anabolen Steroiden.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 8 - 11
Medicus Verlag Berlin 1964

66. Nevinny, H.B.:
Klinisch pharmakologische Studien mit Methenolonönanthat.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 52 - 56
Medicus Verlag Berlin 1964

67. Nevinny-Stickel, J.:
Untersuchungen zur Zyklusbeeinflussung durch Anabolika.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 60 - 62
Medicus Verlag Berlin 1964

68. Nowakowski, H. und H.P. Schmidt:
Der Bilanzversuch als klinische Prüfmethode.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 46 - 50
Medicus Verlag Berlin 1964

69. Nowakowski, H. und H.P. Schmidt:
Vergleichende Untersuchungen über die metabolische Wirkung von Anabolika.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 131 - 133
Medicus Verlag Berlin 1964

70. Oldershausen, H.F.von:
Verfolgung der Serumaktivitäten an Transaminasen und Aldolase bei Kaninchen und Hunden nach langfristiger Verabreichung von Methenolon.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 214
Medicus Verlag Berlin 1964

71. Oldershausen, H.F.von:
Zur Abhängigkeit funktioneller Veränderungen der Leber von der chemischen Struktur, Dosis und Applikationsweise anaboler Steroide bei lebergesunden Patienten und Kranken mit Leberzirrhose.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 227 - 228
Medicus Verlag Berlin 1964

72. Pette, D.:
Plan und Muster im zellulären Stoffwechsel.
Naturwissenschaften 22, 597 - 616 (1965)

73. Pfeiffer, E.F.:
Einführung.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 401 - 404
Medicus Verlag Berlin 1964

74. Pfeiffer, E.F.:
Schlußwort und Zusammenfassung.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 437 - 438
Medicus Verlag Berlin 1964

75. Picha, E.:
Anabole Steroide bei der Strahlentherapie weiblicher Genitalkarzinome.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 369 - 373
Medicus Verlag Berlin 1964

76. Rassner, G.:
Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut.
I. Teil: Methodische Angaben zur Aktivitätsbestimmung von Enzymen in der Meerschweinchenhaut.
Arch.klin.exp.Derm. 222, 383 - 390 (1965)

76a. Rassner, G.:
Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut.
II. Teil: Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels
Arch.klin.exp.Derm. 222, 391 - 402 (1965)

76b. Rassner, G. und O. Braun-Falco:
Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut.
III. Teil: Aktivitätsbestimmungen epidermaler Enzyme des Citronensäure-Cyclus und angeschlossener Reaktionen.
Arch.klin.exp.Derm. 225, 170 - 180 (1966)

77. Reisert, R.M., W.Hunstein:
Der Einfluß anaboler Steroide auf die proteinoprive Anämie der Ratte.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 332 - 334
Medicus Verlag Berlin 1964

78. Report of the Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry 1961.
Oxford: Pergamon Press 1961

79. Richterich, R.:
Enzymopathologie.
Enzyme in Klinik und Forschung.
Springer Verlag Berlin 1958

80. Rohwedder, H.J.:
Beobachtungen bei der Anwendung anaboler Steroide bei Kindern mit nephrotischem Syndrom.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 176 - 179
Medicus Verlag Berlin 1964

81. Rudolph, G. und H.J. Klein:
Histochemische Darstellung und Verteilung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase in normalen Rattenorganen.
Histochemie 4, 238 - 251 (1964)

82. Sarre, H.:
Einführung.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 161 - 167
Medicus Verlag Berlin 1964

83. Schaaf, F. und F.Gross:
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Steroiden auf die Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 205, 312 - 320 (1957)

84. Schindler, H.:
Zur antikatabolen Wirkung von Methenolon bei Hyperthyreosen.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 426 - 429
Medicus Verlag Berlin 1964

85. Schmidt, E. und F.W.:
Enzym-Muster menschlicher Gewebe.
Klin.Wschr. 38, 957 - 962 (1960)

86. Schnack, H.:
Klinische Erfahrungen über Langzeitbehandlung von Leberzirrhosen mit anabolen Steroiden der Primobolan-Reihe.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 241 - 245
Medicus Verlag Berlin 1964

87. Schnack, H.:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit anabolen Steroiden.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 202 - 204
Medicus Verlag Berlin 1964

88. Scott, E.J.van:
Mechanical separation of the epidermis from the corium.
J.invest.Dermat. 18, 377 - 379 (1952)

89. Secchi, G.C.:
Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen anabolen Hormonen und Enzymtätigkeit des Eiweißstoffwechsels in der Leberzelle.
Klin.Wschr. 40, 107 - 109 (1962)

90. Seifert, E.:
Methenolonazetat und -önanthat bei chronischer Hepatitis.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 247
Medicus Verlag Berlin 1964

91. Selye, H.:
The effect of topically administered Hydrocortisone upon dystrophie skin as revealed by the "pneumoderma technic".
J.invest.Dermat. 21, 91 - 98 (1953)

92. Siegmund, G.:
Die Bedeutung der Osteoporose bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 141 - 146
Medicus Verlag Berlin 1964

93. Stacher, A.:
Anabolika bei Anämien verschiedener Genese.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 337
Medicus Verlag Berlin 1964

94. Steigleder, G.K. und W.Buchwald:
Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten der verbreiterten Rattenepidermis.
Hautarzt 8, 505 - 509 (1957)

95. Steigleder, G.K. und K.Schultis:
Experimentelle Untersuchungen zur Epidermisverbreiterung.
Arch.klin.Derm. 202, 567 - 576 (1956)

96. Stein, H.:
Klinische Untersuchungen bei Klein- und Schulkindern unter Anwendung von Methenolon.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 296 - 299
Medicus Verlag Berlin 1964

97. Stötter, G.:
Zur Anabolikumbehandlung beim Brustkrebs.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 393 - 394
Medicus Verlag Berlin 1964

98. Strauss, J.K., A.M.Kligman und P.E.Pochi:
The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands.
J.invest.Dermat. 39, 139 - 153 (1962)

99. Studer, A. und J.R.Frey:
Wirkungen von Cortison auf die ruhende und auf die mit Vitamin A oder Testosteronpropionat zur Proliferation gebrachte Epidermis der Ratte.
Dermatologica 104, 1 - 98 (1952)

100. Studer, A.:
in: L. Weissbecker:
Probleme des Hypophysen-nebennieren-
rindensystems. S. 75 - 77
Springer Verlag 1953

101. Suchowsky, G.K. und K.Junkmann:
Über zwei neue anabol wirksame Steroide.
Klin.Wschr. 39, 369 - 371 (1961)

102. Teppermann, H.M. and J.Teppermann:
Patterns of dietary and hormonal in-
duction of certain NADP-linked liver
enzymes.
Amer.J.Physiol. 206, 357 - 361 (1964)

103. Vermeulen, A.:
Der antikatabole Effekt anaboler Ste-
roide.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Ste-
roide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 420 - 421
Medicus Verlag Berlin 1964

104. Vermeulen, A. und L.Demeulenaere:
Einfluß anaboler Steroide auf Leberenzyme.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Ste-
roide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 220 - 222
Medicus Verlag Berlin 1964

105. Voigt, K.D. und D.Matzelt:
Der Einfluß von Testosteronpropionat auf Gewicht, Eiweiß und Glykogen in M.biceps femoris, M.levator ani und Leber von Ratten.
Der Einfluß von Testosteronpropionat auf 10 verschiedene Enzymaktivitäten in M.biceps femoris, M.levator ani und Leber von Ratten.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 26 - 27
Medicus Verlag Berlin 1964

106. Wacker, A.:
Diskussion.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 410
Medicus Verlag Berlin 1964

107. Wacker, A.:
Zum Wirkungsmechanismus der Hormone.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 404 - 409
Medicus Verlag Berlin 1964

108. Walter, K.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Harngonadotropinausscheidung durch Methenolonazetat und -önanthat.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 64 - 66
Medicus Verlag Berlin 1964

109. Watschinger, B.:
Anabole Steroide bei akutem Nierenversagen.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 187
Medicus Verlag Berlin 1964

110. Watschinger, B.:
Verlaufsbeobachtungen bei Nephrosekranken.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 172 - 174
Medicus Verlag Berlin 1964

111. Wayjen, R.G.A.von:
Langfristige Bilanzuntersuchungen mit bestimmten anabolen Steroiden.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 50 - 52
Medicus Verlag Berlin 1964

112. Weber, G.:
GOT in pathologisch veränderter Hornschicht.
Klin.Wschr. 37, 234 - 235 (1959)

113. Weber, G.:
Über das Verhalten der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase im Blutserum und der Cantharidenblasenflüssigkeit bei Dermatosen.
Derm.Wschr. 137, 257 - 261 (1958)

114. Weber, G. und H. Theisen:
Zur Frage des Verhaltens der GPT im Blut- und Hautblasenserum bei Ekzem und bullösen Dermatosen.
Arch.klin.exp.Derm. 208, 93 - 97 (1959)

115. Weller, O.:
Die Verwendung von Methenolon bei akuten und chronischen Leberparenchymerkrankungen.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 234 - 237
Medicus Verlag Berlin 1964

116. Weller, O.:
Die Wirkung von Methenolon auf die gesunde Leber.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 222 - 224
Medicus Verlag Berlin 1964

117. Weller, O.:
Vergleichende Untersuchungen über die androgene und anabole Wirkung von Testosteron und Methenolon bei Fällen mit primärem Hypogonadismus.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 56 - 60
Medicus Verlag Berlin 1964

118. Weller, O.:
Quantitative Untersuchungen über den Einfluß von Methenolon auf die katabole Wirkung von Prednisolon.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 411 - 414
Medicus Verlag Berlin 1964

119. Werner, E.:
Anwendung von anabolen Steroiden in der Kinderheilkunde.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 253 - 257
Medicus Verlag Berlin 1964

120. Wernze, H.:
Die Leberfunktion unter dem Einfluß verschiedener Testosteronabkömmlinge (Untersuchungen von Serum- Fermenten und Bromsulfophthalein-Ausscheidung).
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 216 - 220
Medicus Verlag Berlin 1964

121. Wildhirt, E.:
Über die Leberverträglichkeit von Anabolika.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 205 - 208
Medicus Verlag Berlin 1964

122. Williams-Ashman, H.G.:
Ribonucleic Acid and Protein Synthesis in Male Acessory Reproductive Glands and its Control by Testosterone.
in: Karlson, P.: Mechanisms of Hormone Action. S. 214 - 220
G. Thieme Verlag Stuttgart 1964

123. Winkler, K.:
Hormonbehandlung in der Dermatologie.
Walter de Gruyter und Co. Berlin 1962

124. Zicha, L.:
Erfahrungen mit Anabolika beim Mammakarzinom.
in: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide.
Kolloquium 1963 Berlin, S. 394 - 395
Medicus Verlag Berlin 1964

125. Zondek, B.:
Follikulin.
Klin.Wschr. 2229 - 2232 (1929)

Enzyme	N	1.Tag		2.Tag		4.Tag		6.Tag		8.Tag		10.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s
GAPDH	27600	31500	3370	34500	11100	28600	4120	35500	13000	33700	3790	25300	4350	40250	4750
PK	21500	18700	2830	22100	6550	14100	4240	21500	6000	23300	5290	15600	1700	27900	5700
LDH	51600	48200	11440	52600	18730	53200	4590	68500	20660	70300	4580	44150	2640	60000	5290
ME	220	203	33	249	36	295	59	400	140	417	52	319	70	627	14

Tab. 1 Aktivitäten glykolytischer Enzyme der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer intramuskulären Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren

s = Standardabweichung

N = Normalwert

Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

Enzyme	N	1.Tag		2.Tag		4.Tag		6.Tag		8.Tag		10.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s
G-6-PDH	1370	1880	278	1840	346	2180	768	3200	520	3030	435	2480	565	4720	458
6-PGDH	580	798	164	668	143	761	270	908	200	1000	229	620	144	1200	155

Tab. 2 Aktivitäten von Enzymen des Pentosephosphat-Zyklus der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer intramuskulären Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	1.Tag		2.Tag		4.Tag		6.Tag		8.Tag		10.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s
IDH	1420	2530	133	2110	610	2210	950	3495	313	3120	1200	1730	690	3820	180
MDH	57500	65000	13740	82200	23280	75000	13110	102200	29500	96300	17000	66500	6000	102000	10000
SUDH	62	144	42	76,5	3,6	62,9	36,5	70,5	16,6	81,8	26	37,2	12,7	88	35

Tab. 3 Aktivitäten von Enzymen des Zitronensäure-Zyklus der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer intramuskulären Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	1.Tag		2.Tag		4.Tag		6.Tag		8.Tag		10.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s
GOT	7800	8520	728	8650	1646	8350	3250	10987	1550	9900	3550	7835	2840	8770	3270
GPT	4750	5680	2135	4280	920	4560	1370	5680	1700	4860	490	4697	245	6580	1070

Tab. 4 Aktivitäten von Enzymen des Eiweißstoffwechsels der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer intramuskulären Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
GAPDH	27600	58100	2120	47700	9530	48700	4690
PK	21500	40900	790	38500	11130	41700	7900
LDH	51600	104600	2510	142000	65500	102700	8120
ME	220	700	75	745	150	740	55

Tab. 5 Aktivitäten glykolytischer Enzyme der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
GAPDH	27600	67600	10000	51650	7410	64000	6000
PK	21500	53600	8310	47900	22000	50800	11530
LDH	51600	128600	23470	137100	40000	112300	23660
ME	220	800	153	970	104	790	170

Tab. 6 Aktivitäten glykolytischer Enzyme der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Sesamoel (Primobolan-Lösungsmittel).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis
M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
G-6-PDH	1370	3150	306	3320	69	4910	700
6-PGDH	580	1360	145	1310	173	1380	60

Tab. 7 Aktivitäten von Enzymen des Pentosephosphat-Zyklus der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
G-6-PDH	1370	3400	1330	4450	916	4600	830
6-PGDH	580	1300	250	1370	188	1410	184

Tab. 8 Aktivitäten von Enzymen des Pentosephosphat-Zyklus der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Sesamoel (Primobolan-Lösungsmittel).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
IDH	1420	1860	366	2810	435	3570	500
MDH	57500	92600	6600	111600	50000	144000	11530
SUDH	62	57	9,5	40	9,5	34	0,6

Tab. 9 Aktivitäten von Enzymen des Zitronensäure-Zyklus im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
IDH	1430	1800	535	3530	267	3360	538
MDH	57500	105600	19840	106500	34600	145700	33850
SUDH	62	45,8	9,5	37,5	12,5	40	9,5

Tab. 10 Aktivitäten von Enzymen des Zitronensäure-Zyklus im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Sesamoel (Primobolan-Lösungsmittel).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
GOT	7800	12050	127	12910	1380	13700	250
GPT	4750	6750	705	8280	1250	7230	550

Tab. 11 Aktivitäten von Enzymen des Eiweißstoffwechsels der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Primobolan (Methenolonacetat).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

Enzyme	N	6.Tag		8.Tag		15.Tag	
		M	s	M	s	M	s
GOT	7800	10630	2440	12910	1370	16700	1860
GPT	4750	6560	115	8280	1268	9000	1450

Tab. 12 Aktivitäten von Enzymen des Eiweißstoffwechsels der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer lokalen Behandlung mit Sesamoel (Primobolan-Lösungsmittel).
Aktivitäten in mU/g Frischgewicht Epidermis

M = Mittelwert von jeweils 3 Tieren
s = Standardabweichung
N = Normalwert

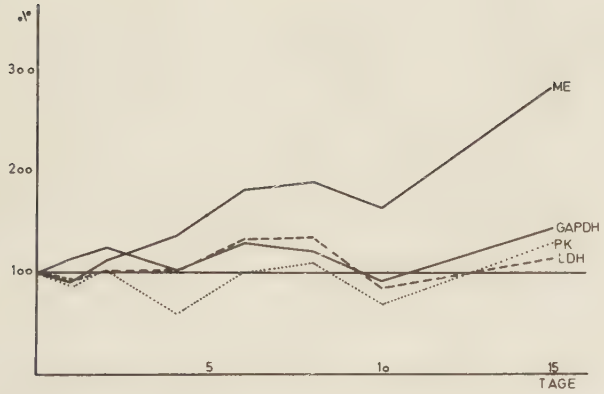


Abb.1: Aktivitäten glykolytischer Enzyme der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer intramuskulären Behandlung mit Primobolan.
Aktivitätseinheit: mU/Gramm Frischgewicht
Normalwert (N) = 100 %

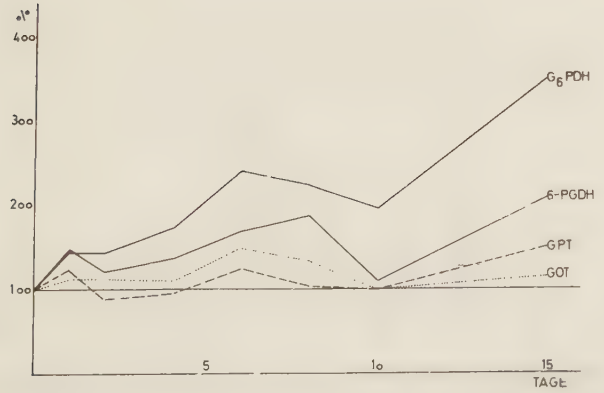


Abb.2: Aktivitäten von Enzymen des Pentosephosphat-Zyklus und des Eiweißstoffwechsels der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer intramuskulären Behandlung mit Primobolan.
Aktivitätseinheit: mU/Gramm Frischgewicht
Normalwert (N) = 100 %

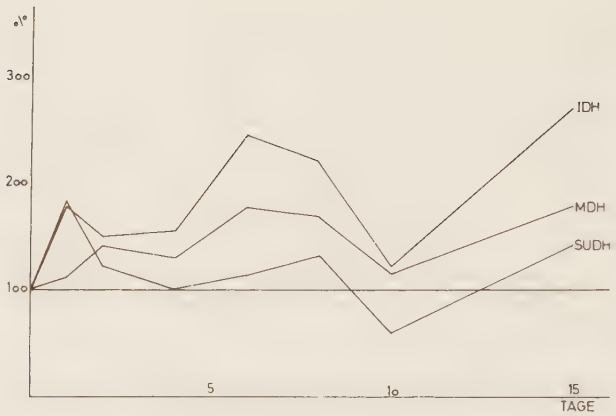


Abb.3: Aktivitäten der Enzyme des Zitronensäure-Zyklus der Meerschweinchenepidermis im Verlauf einer intramuskulären Behandlung mit Primobolan.
Aktivitätseinheit: mU/Gramm Frischgewicht
Normalwert (N) = 100 %

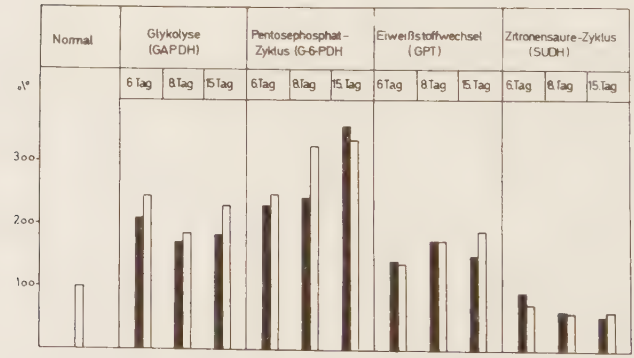


Abb.4: Aktivitätsänderungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis nach perkutaner Behandlung mit Primobolan (in Sesamoel) und reinem Sesamoel.

Primobolan ▬▬▬ Sesamoel ▭

Aktivitätseinheit: mU/Gramm Frischgewicht
Normalwert (N) = 100 %

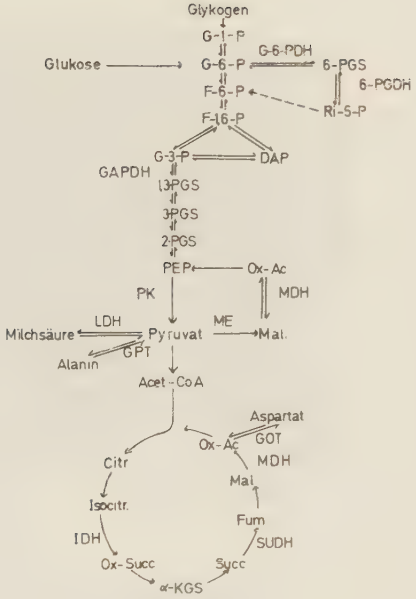


Abb.5: Vereinfachte Darstellung wichtiger Reaktionen des energieliefernden Stoffwechsels.

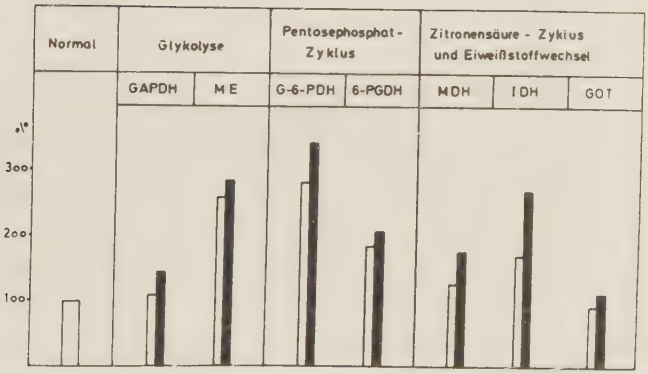


Abb.6: Aktivitätsveränderungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis nach 15 Tagen intramuskulärer Behandlung mit Testoviron bzw. Primobolan.

Testoviron ▭ Primobolan ▬

Aktivitätseinheit: mU/Gramm Frischgewicht (Epidermis)
Normalwert (N) = 100 %

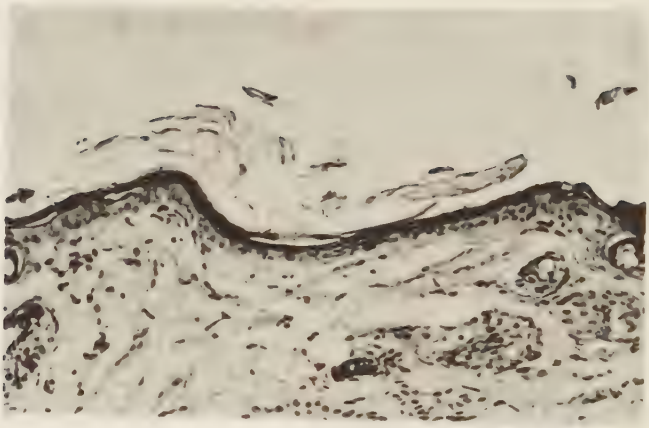


Abb.7: Meerschweinchenhaut nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

1. Tag

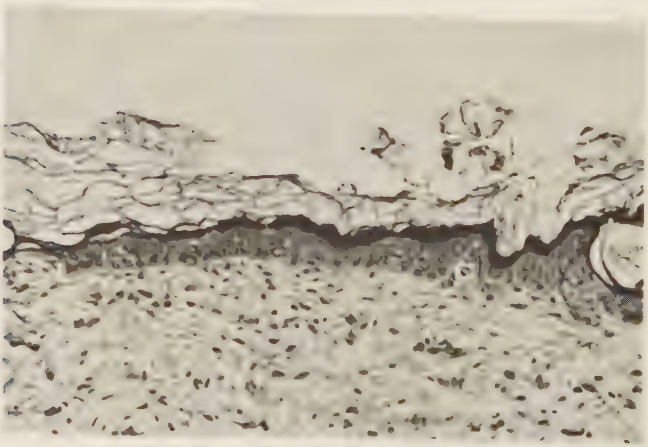


Abb.8: Meerschweinchenhaut nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

2. Tag

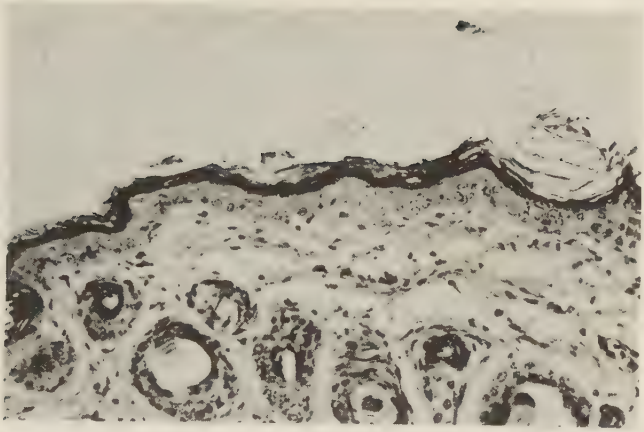


Abb.9: Meerschweinchenhaut nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

4. Tag

Abb.10: Meerschweinchenhaut nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

6. Tag

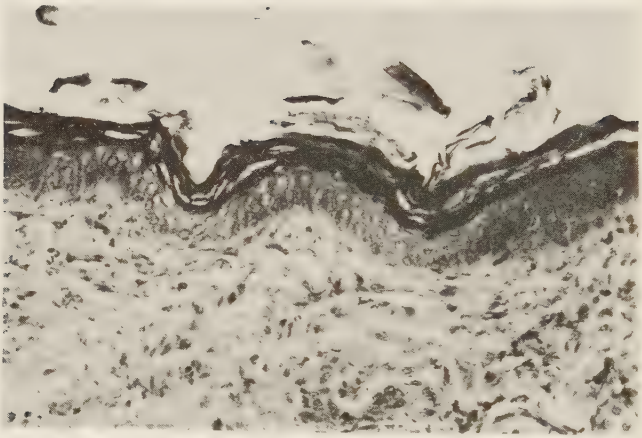


Abb.11: Meerschweinchenhaut nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

8. Tag

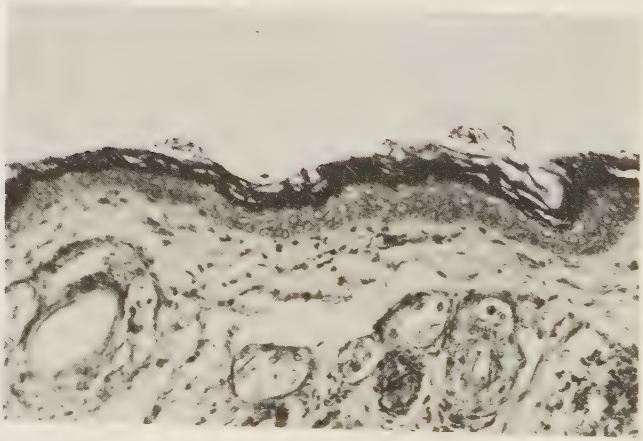


Abb.12: Meerschweinchenhaut nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

10. Tag

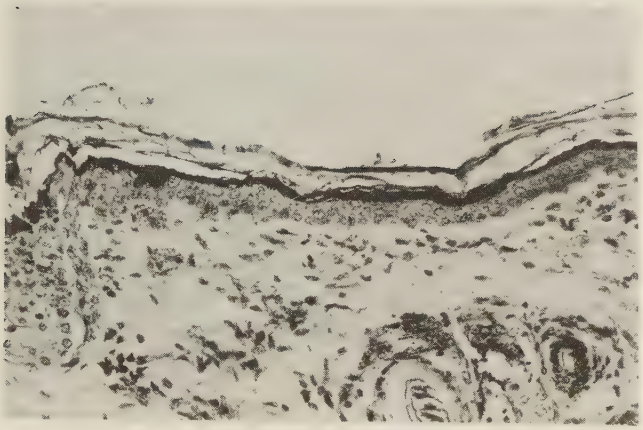


Abb.13: Meerschweinchenhaut nach intramuskulärer Primobolan-Behandlung.

15. Tag

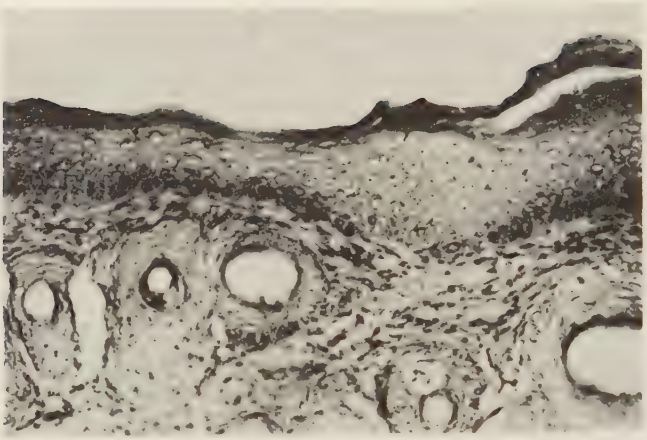


Abb. 14: Meerschweinchenhaut nach lokaler Behandlung mit Primobolan.

6. Tag

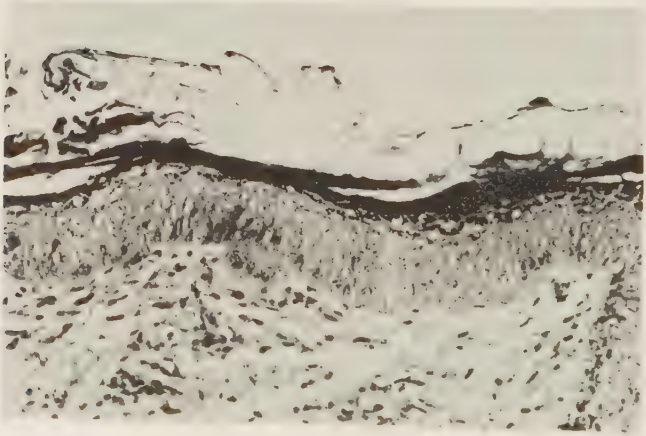


Abb. 14a: Meerschweinchenhaut nach lokaler Behandlung mit Sesamoel (Primobolan-Lösungsmittel).

6. Tag

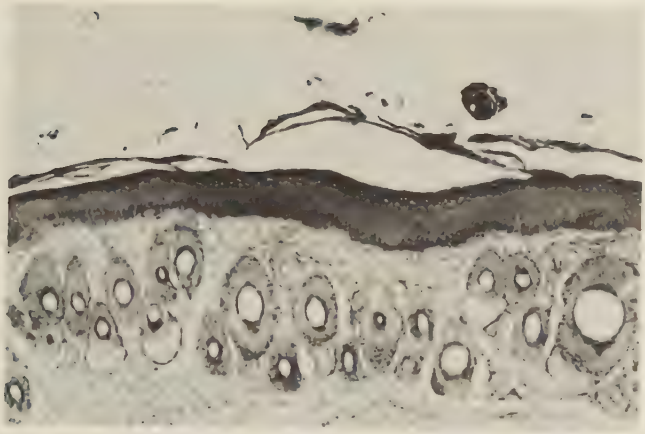


Abb.15: Meerschweinchenhaut nach lokaler Behandlung mit Primobolan.

8. Tag

Abb.15a: Meerschweinchenhaut nach lokaler Behandlung mit Sesamoel (Primobolan-Lösungsmittel).

8. Tag

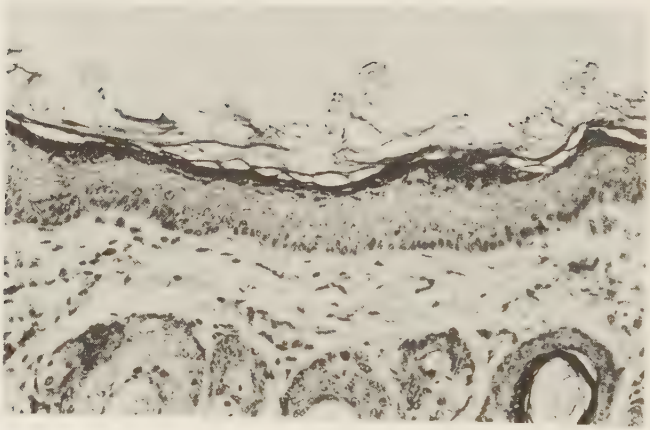


Abb.16: Meerschweinchenhaut nach lokaler Behandlung mit Primobolan.

15. Tag

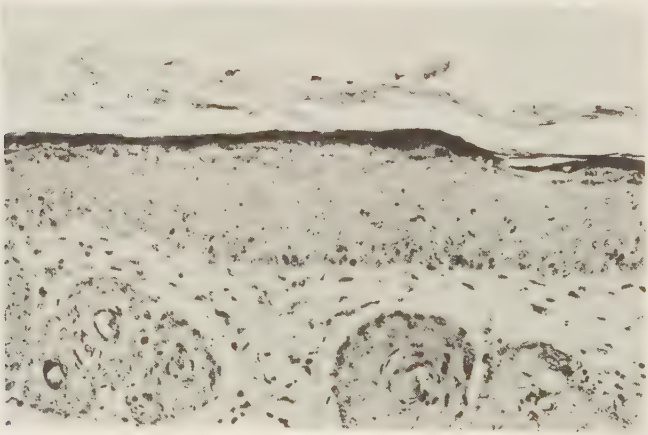


Abb.16a: Meerschweinchenhaut nach lokaler Behandlung mit Sesamoel (Primobolan-Lösungsmittel).

15. Tag

Herrn Prof. Dr. med. O. Braun-Falco danke ich für die Überlassung des Themas sowie die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit in der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg/Lahn.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich Herrn Dozent Dr. med. G. Rassner für seine freundlichen Anleitungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit aussprechen.

Lebenslauf

Am 5. März 1944 wurde ich als Sohn des Geschäftsführers Adolf Becker und seiner Ehefrau Erika geb. Becker in Sachsenhausen/Waldeck geboren.

In Bad Wildungen/Waldeck, dem Wohnort meiner Eltern, besuchte ich von 1950 - 1954 die Volksschule und anschliessend das Gustav-Stresemann-Gymnasium, an dem ich am 20. Februar 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer-Semester 1963 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg/Lahn. Im Frühjahr 1964 bestand ich das Vorphysikum, im Herbst 1965 das Physikum. Im Juli 1969 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Dimroth, Dittrich, Dölle, Drawert, du Mesnil de Rochemont, Exner, Ganz, Gedigk, Hardewig, Hensel, Herrmann, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Karlson, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Sauer, Schiff, Schirren, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher, Würterle, Zilliken.